

CH 679118 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM



⑪ CH 679118 A5

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 9/107  
A 61 K 37/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 3348/89

㉔ Anmeldungsdatum: 14.09.1989

㉔ Priorität(en): 16.09.1988 GB 8821754  
09.02.1989 GB 8902900  
09.02.1989 GB 8902903

㉔ Patent erteilt: 31.12.1991

㉔ Patentschrift  
veröffentlicht: 31.12.1991

㉔ Inhaber:  
Sandoz AG, Basel

㉔ Erfinder:  
Hauer, Birgit, Dr., Lahr (DE)  
Meinzer, Armin, Dr., Freiburg i. Br./Munzingen (DE)  
Posanski, Ulrich, Dr., Freiburg im Breisgau (DE)  
Richter, Friedrich, Dr., Schönbühl-Urtenen

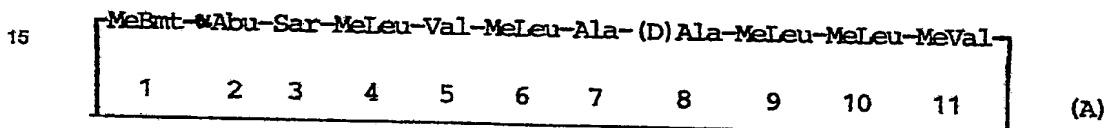
㉔ Cyclosporin enthaltende pharmazeutische Formulierungen.

㉔ Beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen, in Form eines Mikroemulsionsvorkonzentrats oder einer Mikroemulsion, die ein Cyclosporin, wie Cyclosporin oder [Nva]<sup>2</sup>-Cyclosporin, enthalten. Diese Zusammensetzungen enthalten gewöhnlich als hydrophile Komponente einen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -tellether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxalkandiols, wie Transcutol oder Glycofurol, oder 1,2-Propylenglykol. Geeignete Dosierungsformen sind topische Formulierungen und insbesondere orale Dosierungsformen.

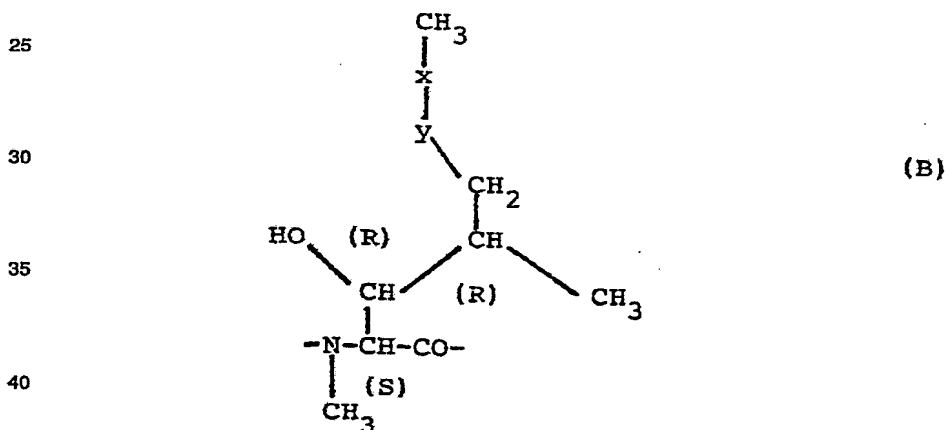
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue galenische Formulierungen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten.

- Die Cyclosporine umfassen eine Klasse strukturell distinktiver cyclischer poly-N-methylierter Undeca-peptide, die gewöhnlich über pharmakologische Eigenschaften, insbesondere immunsuppressive Eigenschaften, antiinflammatorische Eigenschaften und/oder antiparasitische Eigenschaften verfügen. Das erste Cyclosporin, welches isoliert worden ist, war der natürlich vorkommende fungale Metabolit Ciclosporin oder Cyclosporin, das auch als Cyclosporin A bekannt ist und im Handel unter den eingetragenen Warenzeichen SANDIMMUN® oder SANDIMMUNE® erhältlich ist. Ciclosporin stellt das Cyclosporin der folgenden Formel A dar



- 20 worin -MeBmt- für den N-Methyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-methyl-(L)threonylrest der folgenden Formel B steht



- Hierin steht -x-y- für -CH=CH- (trans).
- Als Stamm der Klasse ist dem Cyclosporin bisher die grösste Aufmerksamkeit zuteil geworden. Die klinischen Versuche mit Ciclosporin erstreckten sich in erster Linie auf seinen Einsatz als Immunsuppressivum, und zwar insbesondere auf dessen Anwendung bei der Behandlung von Empfängern von Organtransplantaten, wie Herztransplantaten, Lungentransplantaten, Herz-Lungen-Transplantaten, Lebertransplantaten, Nierentransplantaten, Pankreastransplantaten, Knochenmarkstransplantaten, Hauttransplantaten oder Hornhauttransplantaten, und hier insbesondere von allogenen Organtransplantaten. Auf diesem Anwendungsgebiet hat sich Ciclosporin als sehr erfolgreich durchgesetzt.
- Gleichzeitig wurde Ciclosporin bezüglich seiner Eignung zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten und entzündlicher Zustände untersucht, und zwar insbesondere entzündlicher Zustände mit einer autoimmunen Komponente als Krankheitsursache, wie von Arthritis (beispielsweise Arthritis rheumatica, Arthritis chronica progrediente und Arthritis deformans) und von rheumatischen Krankheiten, und in der Literatur wird ausführlich über die bei diesen Untersuchungen in vitro an Tiermodellen und bei klinischen Versuchen erhaltenen Ergebnisse berichtet. Zu Autoimmunkrankheiten, für deren Behandlung Ciclosporin vorgeschlagen oder angewandt wurde, gehören beispielsweise autoimmune hämatologische Störungen (wie hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Anämie mit reinem Erythrocytenabfall und idiopathische Thrombocytopenie), systemischer Lupus erythematoses, Polychondritis, Sklerodermie, Wegener-Granulomatose, Dermatomyositis, chronische akute Hepatitis, Myasthenia gravis, Psoriasis, Steven-Johnson Syndrom, idiopathische Sprue, autoimmune entzündliche Erkrankungen des Darms (wie Colitis ulcerosa und Crohn-Krankheit), endokrine Ophthalmopathie, Grave-Krankheit, Sarkoidose, multiple Sklerose, primäre biliäre Zirrhose, juveniler Diabetes (Diabetes mellitus Typ I), Uveitis (anterior und posterior), vemale Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis sicca, interstetielle Lungenfibrose,

psoriatische Arthritis und Glomerulonephrose (mit und ohne Nephrosesyndrom unter Einschluss von idiopathischem Nephrosesyndrom oder Minimalschadennephropathie).

Ciclosporin wurde auch bereits bezüglich seiner möglichen Anwendbarkeit auf anderen Gebieten untersucht, wie als Mittel gegen Parasiten, insbesondere Mittel gegen Protozoen, wobei auch Möglichkeiten seiner Anwendung zur Behandlung von Malaria, Kokzidiomykose und Schistosomiasis und in neuerer Zeit für die Anwendung als Mittel zur Umkehrung oder Aufhebung einer Resistenz von Tumoren gegen antineoplastische Mittel und dergleichen vorgeschlagen wurden.

Seit der ursprünglichen Auffindung von Ciclosporin wurde eine breite Vielfalt an natürlich vorkommenden Cyclosporinen isoliert und identifiziert, wobei auch viele weitere nichtnatürliche Cyclosporine durch Totalsynthese oder Halbsynthese oder durch Anwendung abgewandelter Züchtungstechniken hergestellt wurden. Die Cyclosporine stellen somit nun eine bedeutende Verbindungsklasse dar, und hierzu gehören beispielsweise die natürlich vorkommenden Cyclosporine A bis Z (Helv. Chim. Acta. 60, Seiten 1247 bis 1255 [1977] [Traber et al], Helv. Chim. Acta. 65, Seiten 1655 bis 1667 [1982] [Traber et al], Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 273 bis 240 [1982] [Kobel et al] und Progress in Allergy 38, Seiten 28 bis 45 [1986] [Wartburg et al]) und auch verschiedene nichtnatürliche Cyclosporinderivate sowie künstliche oder synthetische Cyclosporine unter Einschluss der sogenannten Dihydrocyclosporine, bei denen die Brücke  $-x-y-$  des Restes  $-MeBmt-$  (obige Formel B) gesättigt ist, so dass  $-x-y-$  für  $-CH_2-CH_2-$  steht, derivatisierte Cyclosporine, bei denen am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Sarcosylrestes in der Stellung 3 des Cyclosporinmoleküls ein weiterer Substituent eingeführt ist, Cyclosporine, bei denen der Rest  $-MeBmt-$  in einer isomeren Form vorhanden ist, bei denen beispielsweise die Konfiguration der Stellungen 6' und 7' des Restes  $-MeBmt-$  eine cis-Konfiguration und keine trans-Konfiguration ist, und Cyclosporine, bei denen an bestimmten Stellungen in der Peptidsequenz unterschiedliche Aminosäuren eingebaut sind, was beispielsweise durch die von R. Wenger entwickelten Verfahren zur Herstellung von Cyclosporinen durch Totalsynthese erfolgen kann, und hierzu wird beispielsweise hingewiesen auf Helv. Chim. Acta. 60, Seiten 1247 bis 1255 (1977) (Traber et al), Helv. Chim. Acta. 65, Seiten 1655 bis 1667 (1982) (Traber et al), Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology 14, Seiten 273 bis 240 (1982) (Kobel et al), US-A 4 108 985, US-A 4 210 581, US-A 4 220 641, EU-A 0 034 567, EU-A 0 056 782, WO-A 86/02 080, Transp. Proc. 15, Ergänzungsband 1, Seite 2230 (1983) (Wenger), Angew. Chem. Int. Ed. 24, Seite 77 (1985) (Wenger) und Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 50, Seite 123 (1986) (Wenger).

Die Cyclosporine stellen somit nun in der Tat eine sehr breite Verbindungsklasse dar, und hierzu gehören beispielsweise  $[Thr]_2-$ ,  $[Val]_2-$ ,  $[Nva]_2-$  und  $[Nva]_2-[Nva]_{15}$ -Ciclosporin, welche auch als Cyclosporine C, D, G und M bekannt sind,  $[3-O-Acyl-MeBmt]_1$ -Ciclosporin, das auch als Acetat von Cyclosporin A bekannt ist,  $[Dihydro-MeBmt]_1-[Val]_2$ -Ciclosporin, das auch als Dihydrocyclosporin D bekannt ist,  $[(D)Fluormethyl-Sar]_3$ -Ciclosporin,  $[(D)Ser]_8$ -Ciclosporin,  $[Melle]_{11}$ -Ciclosporin,  $[(D)MeVal]_{11}$ -Ciclosporin, das auch als Cyclosporin H bekannt ist,  $[MeAla]_6$ -Ciclosporin,  $[(D)Pro]_3$ -Ciclosporin und dergleichen.

Nach der nun für Cyclosporine anerkannten Nomenklatur werden diese Verbindungen durch Bezugnahme auf die Struktur von Ciclosporin definiert, nämlich von Ciclosporin A. Dies erfolgt zuerst durch Angabe der vorhandenen Aminosäurereste, die sich von den im Ciclosporin vorhandenen Resten unterscheiden, so dass beispielsweise die Bezeichnung  $[(D)Pro]_3$  besagt, dass das fragliche Cyclosporin in Stellung 3 einen Rest  $-(D)Pro-$  und keinen Rest  $-Sar-$  aufweist, wobei dann der Begriff Ciclosporin zur Charakterisierung der verbleibenden Reste herangezogen wird, die mit den im Ciclosporin vorhandenen Resten identisch sind. Einzelne Reste werden ausgehend vom Rest  $-MeBmt-$  oder vom Rest  $-Dihydro-MeBmt-$  in Stellung 1 numeriert.

Sehr viele dieser weiteren Cyclosporine verfügen über eine zu Ciclosporin vergleichbare oder noch spezifischere Brauchbarkeit, beispielsweise eine Wirksamkeit insbesondere zur Umkehr der Resistenz von Tumoren gegen eine therapeutische Behandlung mit Cytostatika, und in der Literatur gibt es eine Fülle von Vorschlägen für die Anwendung solcher Cyclosporine als therapeutische Mittel.

Trotz des sehr bedeutenden Beitrags, den Ciclosporin insbesondere auf dem Gebiete der Organtransplantation und der therapeutischen Behandlung von Autoimmunkrankheiten geliefert hat, sind die Schwierigkeiten, die der Schaffung wirksamerer und bequemer zu verabreichender galenischer Formen entgegenstehen, und auch die bisher bekannten unerwünschten Nebenreaktionen, insbesondere nephrotoxische Reaktionen, bisher offenbar ernsthafte Hinderungsgründe für eine breitere Verwendung und Anwendung dieser Wirkstoffe gewesen. Die Cyclosporine sind stark hydrophobe Substanzen. Entsprechende flüssige Formulierungen von Cyclosporinen, wie Formulierungen für eine orale Verabreichung, beruhen bisher vorwiegend auf der Anwendung von Ethanol und Ölen oder ähnlichen Hilfsstoffen als Trägermedien. Die handelsübliche Trinklösung von Ciclosporin enthält als Trägermedium beispielsweise Ethanol und Olivenöl in Verbindung mit Labrafil als oberflächenaktives Mittel, wozu beispielsweise auf US-A 4 388 307 hingewiesen wird. Die Anwendung einer solchen Trinklösung oder ähnlicher bekannter Zusammensetzungen ist jedoch mit einer Reihe von Schwierigkeiten verbunden.

Die Notwendigkeit zum Einsatz von Ölen oder Trägern auf Ölbasis kann den Zubereitungen einen unangenehmen Geschmack verleihen oder ihre Annehmbarkeit in anderer Weise verringern, und zwar insbesondere bei einer Langzeittherapie. In Form von Gelatine kapseln lassen sich diese Effekte jedoch

maskieren. Um das Cyclosporin in Lösung zu halten, ist es jedoch notwendig, den Gehalt an Ethanol hoch zu halten. Durch Verdampfung des Ethanols beispielsweise aus Kapseln oder aus sonstigen Formen nach dem Öffnen kommt es jedoch zur Ausfällung von Cyclosporin. Befinden sich solche Zusammensetzungen daher beispielsweise in Weichgelatinekapseln, dann erfordert die erwähnte besondere Schwierigkeit eine Verpackung des eingekapselten Produkts in ein luftdichtes Behältnis, nämlich beispielsweise in eine Verpackung in Form einer luftdichten Blase oder einer entsprechenden Aluminiumfolie. Hierdurch wird das Produkt jedoch sowohl voluminöser als auch teurer in seiner Herstellung. Auch sind die Aufbewahrungscharakteristiken solcher Formulierungen alles andere als ideal.

Weiter sind auch die Bioverfügbarkeitsdaten, die sich unter Verwendung der bekannten oralen Dosierungssysteme von Cyclosporin erzielen lassen, niedrig und schwanken ziemlich breit zwischen den jeweiligen Empfängern, den Arten der jeweiligen Patienten und sogar bei den einzelnen Empfängern zu unterschiedlichen Zeiten während des Verlaufs der therapeutischen Behandlung. In der Literatur wird daher berichtet, dass sich durch die derzeit verfügbare therapeutische Behandlung unter Anwendung der im Handel befindlichen Trinklösungen von Cyclosporin im Mittel eine absolute Bioverfügbarkeit von nur etwa 30 Prozent ergibt, wobei ausgeprägte Abweichungen zwischen den einzelnen Patientengruppen bestehen, wie zwischen Empfängern von Lebertransplantaten (verhältnismässig niedrige Bioverfügbarkeit) oder Knochenmarktransplantaten (verhältnismässig hohe Bioverfügbarkeit). Die berichteten Abweichungen in der Bioverfügbarkeit zwischen den jeweiligen Empfängern schwanken zwischen einem Prozent oder einigen Prozent bei gewissen Patienten und bis zu 90 Prozent oder noch mehr bei anderen Patienten. Ferner ist auch, wie bereits erwähnt, eine ausgeprägte Veränderung der Bioverfügbarkeit bei den jeweiligen Patienten im Laufe der Zeit zu beobachten.

Zur Erzielung einer wirksamen immunsuppressiven therapeutischen Behandlung müssen die Blutspiegel oder Blutserumspiegel von Cyclosporin innerhalb eines bestimmten Bereichs gehalten werden. Der jeweils erforderliche Bereich kann schwanken in Abhängigkeit vom jeweils zu behandelnden Zustand, wie der Frage, ob die jeweilige Behandlung der Verhinderung einer Abstoßung des Transplantats oder der Steuerung einer Autoimmunkrankheit dienen soll, und in Abhängigkeit davon, ob zugleich mit der therapeutischen Behandlung mittels Cyclosporin eine therapeutische Behandlung mit einem anderen immunsuppressiven Mittel angewandt wird oder nicht. Infolge der breiten Schwankung der Bioverfügbarkeitswerte, die sich mit den herkömmlichen Dosierungsformen von Cyclosporin ergeben, schwanken die Tagesdosen, die zur Erzielung der erforderlichen Blutserumspiegel notwendig sind, ebenfalls stark von Empfängern zu Empfängern und sogar bei einem einzelnen Empfänger. Die Blutspiegel oder Blutserumspiegel von Patienten, die unter einer therapeutischen Behandlung mit Cyclosporin stehen, müssen daher in regelmässigen und häufigen Intervallen überwacht werden. Eine solche Überwachung wird im allgemeinen durch Anwendung von Radioimmunversuchen oder vergleichbaren Immunversuchen durchgeführt, beispielsweise durch Einsatz von auf monoklonalen Antikörpern beruhenden Verfahren, und muss, wie bereits erwähnt, auf regelmässiger Basis vorgenommen werden. Dies ist zwangsläufig zeitaufwendig und mühsam, so dass sich die Gesamtkosten der therapeutischen Behandlung hierdurch wesentlich erhöhen.

Zu diesen sehr bedeutenden praktischen Schwierigkeiten kommt noch das bereits erwähnte Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen, die bei der Anwendung der bisher verfügbaren oralen Dosierungsformen zu beobachten sind.

Für die Lösung dieser verschiedenen Probleme sind im Stand der Technik bereits mehrere Vorschläge gemacht worden, die sowohl feste als auch flüssige orale Dosierungsformen einschliessen. Dabei ist jedoch immer die vorherrschende Schwierigkeit bestehen geblieben, dass die Cyclosporine, wie Cyclosporin, von Natur aus in wässrigen Medien unlöslich sind. Es ergeben sich hierbei daher keine Dosierungsformen, die Cyclosporine in so hoher Konzentration enthalten, dass sie sich angenehm anwenden lassen und trotzdem die erforderlichen Kriterien für die Bioverfügbarkeit aufweisen, nämlich eine wirksame Resorption im Magen oder im Darmlumen ermöglichen, sowie beständige und ausreichend hohe Blutspiegel oder Blutserumspiegel ergeben.

Die besonderen Schwierigkeiten, die bei einer oralen Verabreichung von Cyclosporinen auftreten, haben zwangsläufig zu Beschränkungen in der Anwendung von Cyclosporin als Therapeutikum für die Behandlung von Krankheiten geführt, die verhältnismässig weniger ernst oder gefährlich sind. Ein besonderes Gebiet, wo es Schwierigkeiten dieser Art gibt, ist die Anwendung von Cyclosporin als Therapeutikum für die Behandlung von Autoimmunkrankheiten und anderen Zuständen, welche die Haut beeinflussen, beispielsweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis und Psoriasis und zur Stimulierung des Wachstums von Haar, was ebenfalls bereits vielfach vorgeschlagen worden ist, wie zur Behandlung von Alopezie, wozu es im Laufe des Alters oder infolge einer Krankheit kommt.

Die orale therapeutische Behandlung mit Cyclosporin hat zwar gezeigt, dass dieser Wirkstoff mit Vorteil auch bei Patienten angewandt werden kann, die beispielsweise an Psoriasis leiden, doch hat das Risiko von Nebenreaktionen, die bei einer oralen therapeutischen Behandlung auftreten, eine allgemeine Anwendung dieses Wirkstoffs bisher verhindert. Es sind auch bereits verschiedene Vorschläge für die Anwendung von Cyclosporinen, wie Cyclosporin, in topischen Formen gemacht worden, wobei auch eine Anzahl an topischen Abgabesystemen beschrieben worden ist. Bei Versuchen mit einer topischen Anwendung konnte jedoch keinerlei therapeutischer Effekt gezeigt werden. Ein Mittel für eine topische Anwendung, durch das die Haut wirksam versorgt wird und das sich beispielsweise für die Behandlung

von Psoriasis eignet, würde eine therapeutische Behandlung mit Cyclosporin daher einem Krankheitsbild zugänglich machen, unter dem viele Patienten leiden.

Durch die vorliegende Erfindung werden neue galenische Formulierungen von Cyclosporin bereitgestellt, die die Form einer Mikroemulsion bzw. eines Mikroemulsionsvorkonzentrats haben und/oder auf der Anwendung bestimmter Lösungsmittelmedien der im folgenden näher definierten Art beruhen, wodurch sich die bei der bekannten therapeutischen Anwendung von Cyclosporin, wie Cyclosporin, vorhandenen Schwierigkeiten beseitigen oder wesentlich verringern lassen. Dabei hat sich vor allem gezeigt, dass die erfindungsgemässen Zusammensetzungen die Herstellung fester, halbfester oder flüssiger Zusammensetzungen ermöglichen, welche ein Cyclosporin in so hoher Konzentration enthalten, dass hierdurch beispielsweise eine bequeme orale Verabreichung möglich ist, während sich zugleich ein verbesserter Wirkungsgrad, beispielsweise in bezug auf das Bioverfügbarkeitsverhalten, erzielen lässt.

Insbesondere hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemässen Zusammensetzungen eine wirksame Dosierung von Cyclosporin unter gleichzeitiger Verbesserung der Resorptionsspiegel/Bioverfügbarkeitsspiegel erlauben und dass sich damit auch die Schwankungsbreite der Resorptionsspiegel/Bioverfügbarkeitsspiegel erniedrigen lässt, die bei der bisherigen therapeutischen Anwendung von Cyclosporin sowohl beim einzelnen Patienten als auch zwischen den verschiedenen Patienten auftritt. Die Anwendung der Lehre der vorliegenden Erfindung ermöglicht die Herstellung von Dosierungsformen von Cyclosporin, durch die sich die Schwankungsbreite in den erzielten Blutspiegeln und Blutserumspiegeln von Cyclosporin zwischen den Dosen für einzelne Patienten und auch zwischen einzelnen Patienten und einzelnen Patientengruppen erniedrigen lässt. Die Erfindung ermöglicht somit eine Erniedrigung der Dosierungsspiegel an Cyclosporin, welche zur Erzielung einer wirksamen therapeutischen Behandlung notwendig sind. Ferner wird hierdurch eine engere Standardisierung und auch Optimierung des ständigen täglichen Dosierungsbedarfs für die einzelnen Patienten möglich, die mit Cyclosporin therapeutisch behandelt werden, und auch für Patientengruppen, welche unter einer vergleichbaren therapeutischen Behandlung stehen.

Durch eine engere Standardisierung der Dosierungsrate für die einzelnen Patienten und der damit als Antwort verbundenen Blutspiegel oder Blutserumspiegel und auch durch die Dosierungsparameter und Antwortparameter bei den jeweiligen Patientengruppen lässt sich das Ausmass der sonst erforderlichen Überwachung erniedrigen, wodurch sich eine wesentliche Senkung der Kosten der jeweiligen therapeutischen Behandlung ergibt.

Durch Herabsetzung der Dosierung oder Standardisierung an Cyclosporin, die zur Erzielung der benötigten Bioverfügbarkeitscharakteristiken notwendig ist, ergibt sich durch die vorliegende Erfindung auch eine Erniedrigung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere nephrotoxischer Reaktionen, bei Patienten, die unter einer therapeutischen Behandlung mit Cyclosporin stehen.

Ferner ermöglicht die vorliegende Erfindung die Herstellung von Zusammensetzungen, die nicht auf einem Alkanol beruhen und die somit beispielsweise kein oder praktisch kein Ethanol enthalten. Durch solche Zusammensetzungen werden die erwähnten Schwierigkeiten einer mangelnden Stabilität und der damit verbundenen besonderen Verarbeitungsverfahren vermieden, die den bekannten alkanolischen Zusammensetzungen anhaften. Durch die Erfindung werden somit unter anderem Zusammensetzungen geschaffen, die beispielsweise für eine Präsentation in Form von Kapseln, wie Hartgelatine kapseln oder Weichgelatine kapseln, besser geeignet sind und/oder durch welche sich die durch die sonst notwendige Verpackung auftretenden Schwierigkeiten vermeiden oder stark verringern lassen, wie sie oben beispielsweise im Zusammenhang mit Weichgelatine kapseln erwähnt worden sind.

Hinsichtlich einer topischen Anwendung ermöglicht die vorliegende Erfindung ferner die Herstellung neuer galenischer Formulierungen, die ein Cyclosporin, wie Cyclosporin, als Wirkstoff enthalten, und erlaubt eine verbesserte Behandlung von der Haut beeinträchtigenden Autoimmunkrankheiten, und insbesondere von dermatologischen Krankheiten, die auf einer morbidem Proliferation und/oder Keratinisierung der Epidermis beruhen, wie insbesondere von Psoriasis und atopischer Dermatitis. Auf der Erfindung beruhende topisch anwendbare Zusammensetzungen lassen sich auch zur Behandlung von Alopezie, wie zur Erhöhung des Wachstums von Haaren, anwenden.

Die Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und die die Form eines O/W (d.h. Öl-in-Wasser) Mikroemulsionsvorkonzentrats oder einer O/W Mikroemulsion haben.

Unter einem Mikroemulsionsvorkonzentrat wird hierbei ein System verstanden, das beim Kontakt mit Wasser, wie bei Zusatz zu Wasser, eine Mikroemulsion ergibt. Bei einer solchen Mikroemulsion handelt es sich im herkömmlich anerkannten Sinn um eine nichtopaque oder praktisch nichtopaque kolloidale Dispersion, die Wasser und organische Komponenten unter Einschluss hydrophober (lipophiler) organischer Komponenten enthält. Mikroemulsionen lassen sich dadurch erkennen, dass sie eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufweisen. Sie werden spontan oder praktisch spontan gebildet, wenn ihre Komponenten miteinander in Kontakt gebracht werden. Es ist also hierzu praktisch keine Zufuhr von Energie notwendig, und die Bildung solcher Mikroemulsionen läuft daher beispielsweise ohne Erhitzung oder Anwendung einer hohen Scherkraft oder einer anderen wesentlichen Durchmischung ab. Solche Mikroemulsionen sind thermodynamisch stabil und einphasig.

Sie sind praktisch nicht opaque, nämlich transparent oder opaleszent, wenn sie unter einem optischen Mikroskop betrachtet werden. Sie sind in ihrem nichtgestörten Zustand optisch isotrop, obwohl sich bei

einer Beobachtung beispielsweise unter Anwendung einer Röntgenstrahlentechnik eine anisotrope Struktur feststellen lässt.

Die Mikroemulsionen enthalten eine disperse oder stückige (Tröpfchen) Phase, deren Teilchen eine Grösse von weniger als 200 nm (2000 Å) haben, wovon ihre optische Transparenz herrührt. Die Teilchen einer Mikroemulsion können kugelig sein, jedoch auch sonstige Strukturen haben, beispielsweise flüssige Kristalle mit lamellaren, hexagonalen oder isotropen Symmetrien sein. Im allgemeinen enthalten die Mikroemulsionen Tröpfchen oder Teilchen mit einer maximalen Abmessung, beispielsweise einem Durchmesser, von weniger als 150 nm (1500 Å), beispielsweise gewöhnlich von 10 bis 100 nm (100 bis 1000 Å).

Bezüglich einer weiteren Diskussion der Eigenschaften von Mikroemulsionen wird beispielsweise hingewiesen auf Progress in Surface and Membrane Science 12, Seiten 405 ff., Academic Press (1975) (Rosof), Dispersion Science and Technology 6, (3), Seiten 317 ff. (1985) (Frieborg) und Pharm. Ind. 50, (3), Seiten 370 ff. (1988) (Müller et al).

Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass es sich bei den erfindungsgemässen Mikroemulsionsvorkonzentraten um galenische Systeme handelt, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und beim Zusammenbringen mit Wasser allein spontan oder praktisch spontan zur Bildung einer Mikroemulsion befähigt sind.

Pharmazeutische Zusammensetzungen in Form solcher Mikroemulsionsvorkonzentrate sowie davon herstellbarer Mikroemulsionen, die Cyclosporine als Wirkstoff enthalten, sind neu. Die vorliegende Erfindung betrifft somit

(I) eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Cyclosporin als Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ein O/W Mikroemulsionsvorkonzentrat oder eine O/W Mikroemulsion darstellt.

Unter einer pharmazeutischen Zusammensetzung werden hierin Zusammensetzungen verstanden, deren einzelne Komponenten oder Bestandteile selbst pharmazeutisch annehmbar sind, so dass diese beispielsweise im Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung für eine orale Anwendung annehmbar und im Falle einer beabsichtigten topischen Verabfolgung für eine topische Anwendung annehmbar sind.

Zusätzlich zu dem als Wirkstoff dienenden Cyclosporin enthält das die erfindungsgemässen Zusammensetzungen bildende Mikroemulsionsvorkonzentrat zweckmässigerweise auch noch

- (A) eine hydrophile Phase,
- (B) eine lipophile Phase, und
- (C) ein oberflächenaktives Mittel.

Das Cyclosporin wird in der lipophilen Phase getragen. Zweckmässigerweise dient sowohl die hydrophile Phase als auch die lipophile Phase als Trägermedium.

Die erfindungsgemässen Mikroemulsionsvorkonzentrate stellen artmässig sogenannte Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsionen) dar. Solche Zusammensetzung können selbstverständlich jedoch auch untergeordnete Mengen an Wasser enthalten oder ansonsten feinstrukturelle Merkmale aufweisen, die für Mikroemulsionen charakteristisch sind, so dass sie artmässig beispielsweise Mikroemulsionen vom Typ O/W oder W/O (Wasser-in-Öl-Emulsionen) sein können. Von einem Mikroemulsionsvorkonzentrat werden daher im vorliegenden Fall auch solche Möglichkeiten umfasst.

Mikroemulsionen, die sich durch Kontakt der ein Mikroemulsionsvorkonzentrat darstellenden erfindungsgemässen Zusammensetzungen mit Wasser oder mit einem sonstigen wässrigen Medium ergeben, sind thermodynamisch stabil, was bedeutet, dass sie bei Umgebungstemperatur langfristig stabil bleiben, so dass sie beispielsweise nicht trüb werden oder Tröpfchen mit einer für Emulsionen regulären Grösse bilden oder einen Niederschlag ergeben. Zur Bildung einer Mikroemulsion ist natürlich eine ausreichende Menge an Wasser notwendig. Die obere Grenze für die Verdünnung ist zwar nicht kritisch, doch ist im allgemeinen eine Verdünnung von 1:1 Gewichtsteilen (ppw), beispielsweise von 1:5 Gewichtsteilen (ppw) (Mikroemulsionsvorkonzentrat:H<sub>2</sub>O) oder darüber geeignet. Beim Kontakt mit Wasser sollen die die erfindungsgemässen Zusammensetzungen darstellenden Mikroemulsionsvorkonzentrate vorzugsweise Mikroemulsionen ergeben können, die bei Umgebungstemperaturen stabil bleiben, was sich beispielsweise durch ein Fehlen irgendeiner optisch beobachtbaren Eintrübung oder Ausfällung äussert, und zwar während einer Zeitdauer von wenigstens 2 Stunden, vorzugsweise von wenigstens 4 Stunden, und insbesondere von wenigstens 12 bis 24 Stunden. Mikroemulsionen, die aus den erfindungsgemässen Mikroemulsionsvorkonzentraten erhältlich sind, weisen beispielsweise bei den oben angegebenen Verdünnungen vorzugsweise eine mittlere Teilchengrösse von etwa 150 nm (1500 Å), insbesondere weniger als etwa 100 bis 110 nm (1000 oder 1100 Å), und beispielsweise bis hinab zu etwa 15 oder 20 nm (150 oder 200 Å), auf.

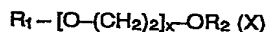
Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäss Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie

A.a einen pharmazeutisch annehmbaren C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxoalkandiolis oder

A.b 1,2-Propylenglykol

als hydrophile Komponente enthalten.

Geeignete Komponenten A.a sind beispielsweise Diether oder Teilether, insbesondere Teilether, von Mono- oder Polyoxyalkandiolen, insbesondere von Mono- oder Dioxypolyalkandiolen, mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und vor allem mit 4 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise ist der Monooxyalkandiolrest oder der Polyoxyalkandiolrest geradkettig. Erfindungsgemäss besonders geeignet sind die Diether oder Teilether der allgemeinen Formel (X)



worin  $R_1$  für  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder Tetrahydrofurfuryl steht,

$R_2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl oder Tetrahydrofurfuryl ist, und

$x$  eine Zahl von 1 bis 6, insbesondere von 1 bis 4 und vor allem von etwa 2, bedeutet.

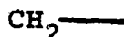
Erfindungsgemäss besonders bevorzugt sind die Teilether der oben definierten Art, beispielsweise Produkte der angegebenen allgemeinen Formel (X), worin  $R_2$  Wasserstoff ist.

Die  $C_1$ - $C_5$ -Alkylreste in den oben definierten Ethern können verzweigt oder geradkettig sein, und Beispiele hierfür sind Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl und *t*-Butyl.

Solche Ether sind bekannte und im Handel erhältliche Produkte oder können analog zu bekannten Produkten hergestellt werden. Besonders bevorzugte Produkte der Formel (X), die erfindungsgemäss zur Anwendung gelangen können, sind die Produkte, die unter den Warenbezeichnungen Transcutol und Glycofurofural im Handel erhältlich sind.

Transcutol ist die Verbindung Diethylenglykolmonoethylether der Formel (X) mit  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = H$  und  $x = 2$ .

Glycofurofural, das auch als Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglykolether oder  $\alpha$ -(Tetrahydrofuran-2-yl)- $\omega$ -hydroxypoly(oxy-1,2-ethandiol) bekannt ist, hat die Formel (X) mit  $R_1 =$



,  $R_2 = H$  und  $x =$  ein Mittelwert von 1 bis 2. Diese Verbindung hat ein mittleres

Molekulargewicht von etwa 190, einen Siedepunkt von etwa 80 bis 100°C (bei 40 N/m<sup>2</sup>), eine Dichte von etwa 1,070 bis 1,090 g/cm<sup>3</sup> (bei 20°C), einen Hydroxylwert von etwa 300 bis 400, einen Brechungsindex von etwa 1,4545 (D-Linie von Natrium, 589 nm) (bei 40°C) und eine Viskosität von etwa 8 bis 18 mN s/m<sup>2</sup> (bei 20°C). Bezüglich weiterer Informationen hierüber wird beispielsweise auf Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain, Seite 127 (1986) und auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 577 (1989) von Fiedler hingewiesen.

Die genauen Eigenschaften von Glycofurofural schwanken in Abhängigkeit von seiner relativen Reinheit. Sorten schlechterer Qualität enthalten ziemliche Mengen an Tetrahydrofurfurylalkohol und anderen Verunreinigungen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird daher vorzugsweise Glycofurofural 75 verwendet, bei dem es sich um ein Produkt mit den oben angegebenen Eigenschaften handelt und bei dem der Anteil, welcher der obigen Formel (X) entspricht, worin  $x$  für 1 bis 2 steht, im Minimum 95 Prozent beträgt.

Es hat sich vor allem gezeigt, dass die Verwendung von Komponenten der obigen unter A.a und A.b definierten Art Zusammensetzungen gemäss (I) ergibt, deren hydrophile Phase sich besonders gut als Trägermedium für Cyclosporin eignet, da eine solche hydrophile Phase eine Beladung der Zusammensetzung mit Cyclosporin ermöglicht, die für eine bequeme therapeutische Dosierung, beispielsweise für eine orale Verabfolgung, ausreichend ist.

Zusammensetzungen der oben unter (I) genannten Art, die als hydrophile Phase Komponenten der oben unter A.a und/oder A.b definierten Art enthalten, können natürlich zusätzlich auch einen oder mehrere weitere Bestandteile als Komponente der hydrophilen Phase enthalten. Vorzugsweise handelt es sich bei solchen weiteren Komponenten jedoch um Materialien, in denen das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin ausreichend löslich ist, so dass hierdurch die Wirksamkeit der als Trägermedium für das Cyclosporin dienenden hydrophilen Phase nicht wesentlich verschlechtert wird. Beispiele für solche mögliche weitere Komponenten der hydrophilen Phase sind niedere Alkanole, beispielsweise  $C_1$ - $C_5$ -Alkanole, insbesondere Ethanol.

Die Anwendung von Alkanolen, wie Ethanol, als Komponente der hydrophilen Phase ist erfindungsgemäss zwar möglich, aus den oben bereits diskutierten Gründen im allgemeinen jedoch weniger bevorzugt. Die Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art beruhen daher vorzugsweise nicht auf Alkanolen, was bedeutet, dass sie kein Alkanol als vorwiegende Komponente der hydrophilen Phase enthalten. Die hydrophile Phase enthält zweckmässigerweise weniger als 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise weniger als 25 Gewichtsprozent, und insbesondere weniger als 10 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten. Am günstigsten ist die hydrophile Phase frei oder praktisch frei von alkanolischen Kom-

ponenten, so dass sie im allgemeinen weniger als 5 Gewichtsprozent und vorzugsweise weniger als 2 Gewichtsprozent, beispielsweise nur 0 Gewichtsprozent bis 1 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten enthält. Unter einem Alkanol werden dabei insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanole, und vor allem Ethanol, verstanden.

5 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der hydrophilen Phase der oben unter (I) definierten Zusammensetzungen besteht überhaupt oder im wesentlichen aus Komponenten der oben unter A.a oder A.b definierten Art, und vor allem aus Transcutol, Glycofurol und/oder 1,2-Propylenglycol. Am günstigsten besteht diese hydrophile Phase insgesamt oder praktisch insgesamt entweder aus den Komponenten A.a oder aus der Komponente A.b.

10 Zusammensetzungen gemäss der obigen Definition (I), die eine Komponente A.a, und insbesondere Glycofurol, enthalten, sind von besonderem Interesse, da sie sich besonders gut in Weichgelatinekapselform einschliessen lassen. Von solchen Zusammensetzungen hat sich erfindungsgemäss auch ergeben, dass sie überraschenderweise besonders stabil sind, wie beispielsweise an Langzeitstabilitätsprüfungen bei normalen und erhöhten Temperaturen gezeigt werden konnte. Derartige Zusammensetzungen werden daher vor allem den Schwierigkeiten besonders gerecht, mit denen man es beim Transport und bei der Aufbewahrung arzneilicher Produkte unter Einschluss einer Langzeitaufbewahrung beim Endverbraucher zu tun hat, wie in Hospitälern, Kliniken und ähnlichen Einrichtungen.

15 Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art enthalten ferner auch eine lipophile Phase (B). Zu geeigneten Komponenten, die sich als lipophile Phase verwenden lassen, gehören alle pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, die sich mit der jeweils gewählten hydrophilen Phase, wie einer hydrophilen Phase der oben unter A.a oder A.b definierten Art, nicht vermischen lassen. Solche Lösungsmittel weisen zweckmässigerweise keine oder praktisch keine oberflächenaktive Funktion auf. Besonders geeignete Komponenten, die als Komponenten (B) für die lipophile Phase verwendet werden können, sind beispielsweise folgende:

25 Fettsäuretriglyceride, vorzugsweise Fettsäuretriglyceride mit mittlerer Kettenlänge. Besonders eignen sich neutrale Öle, wie neutrale Pflanzenöle, und insbesondere fraktionierte Kokosnussöle, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Miglyol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 808 bis 809, (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

30 Miglyol 810

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C<sub>8</sub> maximal 2 Prozent, C<sub>8</sub> etwa 65 bis 75 Prozent, C<sub>10</sub> etwa 25 bis 35 Prozent und C<sub>12</sub> maximal 2 Prozent auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 360 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1.

40 Miglyol 812

Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnussöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C<sub>8</sub> maximal 3 Prozent, C<sub>8</sub> etwa 50 bis 65 Prozent, C<sub>10</sub> etwa 30 bis 45 Prozent und C<sub>12</sub> maximal 5 Prozent auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 330 bis 345 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1.

50 Miglyol 818

Triglyceride von Caprylsäure, Caprinsäure und Linolensäure mit einem Molekulargewicht von etwa 510. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit C<sub>8</sub> maximal 3, C<sub>8</sub> etwa 45 bis 60, C<sub>10</sub> etwa 25 bis 40, C<sub>12</sub> etwa 2 bis 5 und C<sub>18:2</sub> etwa 4 bis 6 auf, hat eine Säurezahl von maximal 0,2, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 315 bis 335 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 10.

55 Captex 355(I)

Triglycerid von Caprylsäure und Caprinsäure. Dieses Triglycerid weist einen Fettsäuregehalt an Caprinsäure von etwa 2 Prozent, an Caprylsäure von etwa 55 Prozent und an Caprinsäure von etwa 42 Prozent auf. Es hat eine Säurezahl von maximal 0,1, weist eine Verseifungszahl von maximal etwa 325 bis 340 auf und verfügt über eine Iodzahl von maximal 0,5.

60 Ferner sind auch Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure geeignet, wie die unter der Warenbezeichnung Myritol bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Das hierzu gehörende Produkt Myritol 813 hat eine Säurezahl von maximal 1, weist eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 350 auf und verfügt über eine Iodzahl von etwa 0,5.

65



Weitere geeignete Produkte dieser Klasse sind Capmul MCT <sup>(1)</sup>, Captex 300 <sup>(1)</sup>, Captex 800 <sup>(1)</sup>, Neo-bee M5 <sup>(2)</sup> und Mazol 1400 <sup>(3)</sup>.

- 5 <sup>(1)</sup> = Capital City Products, P. O. Box 569, Columbus, OH, V.St.A.  
<sup>(2)</sup> = Stepan, PVO Dept., 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07607, V.St.A.  
<sup>(3)</sup> = Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, V.St.A.

Besonders bevorzugt als Komponente der lipophilen Phase ist das Produkt Miglyol 812.

- 10 Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art enthalten ferner auch ein pharmazeutisch annehmbares oberflächenaktives Mittel (C). Bei dieser oberflächenaktiven Komponente kann es sich um ein hydrophiles oberflächenaktives Mittel C.a oder ein lipophiles oberflächenaktives Mittel C.b oder auch um Gemische hiervon handeln. Besonders bevorzugt sind die nichtionischen hydrophilen oberflächenaktiven Mittel und die nichtionischen lipophilen oberflächenaktiven Mittel. Beispiele für geeignete hydrophile oberflächenaktive Mittel, die sich als oberflächenaktive Komponenten anwenden lassen, sind folgende:

#### C.a.1

- 20 Reaktionsprodukte von natürlichen oder hydrierten Pflanzenölen und Ethylenglykol, nämlich polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Pflanzenöle, wie polyoxyethylenglykolierte natürliche oder hydrierte Rizinusöle. Solche Produkte lassen sich in bekannter Weise erhalten, beispielsweise durch Umsetzung eines natürlichen oder hydrierten Rizinusöls oder von Fraktionen hiervon mit Ethylenoxid unter einem Molverhältnis von beispielsweise etwa 1:35 bis etwa 1:60 und unter wahlweiser Entfernung der freien Polyethylenglykolkomponenten vom Produkt, wie dies in DE-B 1 182 388 und DE-B 1 518 819 beschrieben wird. Besonders geeignet sind die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Cremophor erhältlich sind. Hiervon eignen sich vor allem die Produkte mit den Bezeichnungen Cremophor RH 40 mit einer Verseifungszahl von etwa 50 bis 60, einer Säurezahl von unter 1, einer Iodzahl von unter 1, einem Wassergehalt (nach Fischer) von unter 2 Prozent, einem Brechungsindex  $n_D^{60}$  von etwa 1,453 bis 1,457 und einem HLB-Wert von etwa 14 bis 16, Cremophor RH 60 mit einer Verseifungszahl von etwa 40 bis 50, einer Säurezahl von unter 1, einer Iodzahl von unter 1, einem Wassergehalt (nach Fischer) von etwa 4,5 bis 5,5 Prozent, einem Brechungsindex  $n_D^{25}$  von etwa 1,453 bis 1,457 und einem HLB-Wert von etwa 15 bis 17, und Cremophor EL mit einem Molekulargewicht (bestimmt durch Dampfsmometrie) von etwa 1630, einer Verseifungszahl von etwa 65 bis 70, einer Säurezahl von etwa 2, einer Iodzahl von etwa 28 bis 32 und einem Brechungsindex  $n_D^{25}$  von etwa 1,471, wozu beispielsweise erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 326 bis 327 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Ferner eignen sich als solche Produkte auch die verschiedenen Tenside, die unter der Warenbezeichnung Nikkol erhältlich sind, beispielsweise Nikkol HCO-60. Das Produkt Nikkol HCO-60 ist ein Reaktionsprodukt aus hydriertem Rizinusöl und Ethylenoxid, das folgende Eigenschaften aufweist: Säurezahl = etwa 0,3, Verseifungszahl = etwa 47,4, Hydroxylwert = etwa 42,5, pH-Wert (5 Prozent) = etwa 4,6, APHA-Farbe = etwa 40, Schmelzpunkt = etwa 36,0°C, Gefrierpunkt = etwa 32,4°C, Wassergehalt (Prozent, nach Karl Fischer) = etwa 0,03.

#### C.a.2

- 45 Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, beispielsweise die Mono- und Triäureylester, Mono- und Tri-palmitylester, Mono- und Tristearylester und Mono- und Trioylester, wie sie unter der Warenbezeichnung Tween bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1300 bis 1304 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise die folgenden Produkte:

- 50 Tween 20 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat,  
 Tween 40 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat,  
 Tween 60 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat,  
 Tween 80 = Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat,  
 Tween 65 = Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat,  
 Tween 85 = Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat,  
 55 Tween 21 = Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat,  
 Tween 61 = Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat und  
 Tween 81 = Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat.

- 60 Besonders bevorzugte Produkte aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen sind die oben erwähnten Produkte Tween 40 und Tween 80.

#### C.a.3

- 65 Polyoxyethylenfettsäureester, beispielsweise die bekannten Arten an Polyoxyethylenstearinsäureestern, die unter der Warenbezeichnung Myrj im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe

fe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und auch die bekannten Polyoxyethylenfettsäureester, die im Handel unter der Warenbezeichnung Cetiol HE erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 284 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Myrj 52, das einen Brechungsindex  $n_{25}^D$  von etwa 1,1 hat, einen Schmelzpunkt von etwa 40 bis 44°C aufweist, über einen HLB-Wert von etwa 16,9 verfügt, eine Säurezahl von etwa 0 bis 1 hat und eine Verseifungszahl von etwa 25 bis 35 aufweist.

#### C.a.4

Copolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Pluronic und Emkalyx bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 956 bis 958 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Pluronic F68.

#### C.a.5

Blockcopolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Poloxamer bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 959 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Poloxamer 188.

#### C.a.6

Diocylsuccinat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Di-[2-ethylhexyl]-succinat oder Natriumlaurylsulfat.

#### C.a.7

Phospholipide, insbesondere Lecithine, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 731 bis 733 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Zu Lecithinen, die sich zur Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen eignen, gehören insbesondere Sojabohnenlecithine.

#### C.a.8

Mono- und Difettsäureester von Propylenglykol, wie Propylenglykoldicaprylat, Propylenglykoldilaurat, Propylenglykolhydroxystearat, Propylenglykolisostearat, Propylenglykollaurat, Propylenglykolricinoleat, Propylenglykolstearat und dergleichen, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1013 ff. (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Besonders bevorzugt ist Propylenglykolcaprylsäurecaprylsäurediester, der unter der Warenbezeichnung Miglyol 840 bekannt und im Handel erhältlich ist, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 809 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Miglyol 840 hat einen Fettsäuregehalt von  $C_8$  maximal etwa 3 Prozent,  $C_8$  etwa 65 bis 80 Prozent,  $C_{10}$  etwa 15 bis 30 Prozent und  $C_{12}$  maximal 3 Prozent, und weist eine Säurezahl von maximal 0,1, eine Verseifungszahl von etwa 320 bis 340 und eine Iodzahl von maximal 1 auf.

#### C.a.9

Gallensalze, beispielsweise Alkalisalze, wie Natriumtaurocholat.

Beispiele für geeignete lipophile oberflächenaktive Mittel zur Anwendung als oberflächenaktive Komponente sind folgende:

#### C.b.1

Umesterungsprodukte von natürlichen Pflanzenölglyceriden und Polyalkylenpolyolen. Solche Umesterungsprodukte sind im Stand der Technik bekannt und lassen sich beispielsweise unter Anwendung der in US-A 3 288 824 allgemein beschriebenen Verfahren herstellen. Zu ihnen gehören Umesterungsprodukte aus verschiedenen natürlichen, beispielsweise nichthydrierten, Pflanzenölen, wie Maisöl, Kernöl, Mandelöl, Erdnussöl, Olivenöl und Palmöl sowie Gemische hiervon mit Polyethylenglykolen, insbesondere mit Polyethylenglykolen, die ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 haben. Bevorzugte Produkte erhält man durch Umesterung von 2 Mol eines natürlichen Pflanzenöltriglycerids mit 1 Mol Polyethylenglykol, das beispielsweise ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 aufweist. Verschiedene Formen dieser Klasse an Umesterungsprodukten sind bekannt und im Handel unter der Warenbezeichnung Labrafil erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 707 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Als Komponenten in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen besonders geeignet sind die Produkte Labrafil M 1944 CS, wobei es sich um ein Umesterungsprodukt von Kernöl und Polyethylenglykol handelt, das eine Säurezahl von etwa 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 145 bis 175 aufweist und über eine Iodzahl von etwa 60 bis 90 verfügt, und Labrafil M 2130 CS, bei dem es sich um ein Umesterungsprodukt von  $C_{12}$ - $C_{18}$ -Glycerid und Polyethylenglykol handelt, das einen Schmelzpunkt von etwa 35 bis 40°C hat, eine Säurezahl von unter 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 185 bis 200 aufweist und über eine Iodzahl von unter 3 verfügt.

fe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und auch die bekannten Polyoxyethylenfettsäureester, die im Handel unter der Warenbezeichnung Cetiol HE erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 284 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Myrj 52, das einen Brechungsindex  $n_{25}^D$  von etwa 1,1 hat, einen Schmelzpunkt von etwa 40 bis 44°C aufweist, über einen HLB-Wert von etwa 16,9 verfügt, eine Säurezahl von etwa 0 bis 1 hat und eine Verseifungszahl von etwa 25 bis 35 aufweist.

#### C.a.4

Copolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Pluronic und Emkalyx bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 956 bis 958 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Ein besonders bevorzugtes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Pluronic F68.

#### C.a.5

Blockcopolymerisate von Polyoxyethylen und Polyoxypropylen, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Poloxamer bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 959 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Poloxamer 188.

#### C.a.6

Diocylsuccinat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Di-[2-ethylhexyl]-succinat oder Natriumlaurylsulfat.

#### C.a.7

Phospholipide, insbesondere Lecithine, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 731 bis 733 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Zu Lecithinen, die sich zur Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen eignen, gehören insbesondere Sojabohnenlecithine.

#### C.a.8

Mono- und Difettsäureester von Propylenglykol, wie Propylenglykoldicaprylat, Propylenglykoldilaurat, Propylenglykolhydroxystearat, Propylenglykolisostearat, Propylenglykollaurat, Propylenglykolricinoleat, Propylenglykolstearat und dergleichen, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1013 ff. (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Besonders bevorzugt ist Propylenglykolcaprylsäurecaprylsäurediester, der unter der Warenbezeichnung Miglyol 840 bekannt und im Handel erhältlich ist, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 809 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Miglyol 840 hat einen Fettsäuregehalt von  $C_8$  maximal etwa 3 Prozent,  $C_8$  etwa 65 bis 80 Prozent,  $C_{10}$  etwa 15 bis 30 Prozent und  $C_{12}$  maximal 3 Prozent, und weist eine Säurezahl von maximal 0,1, eine Verseifungszahl von etwa 320 bis 340 und eine Iodzahl von maximal 1 auf.

#### C.a.9

Gallensalze, beispielsweise Alkalisalze, wie Natriumtaurocholat.  
Beispiele für geeignete lipophile oberflächenaktive Mittel zur Anwendung als oberflächenaktive Komponente sind folgende:

#### C.b.1

Umesterungsprodukte von natürlichen Pflanzenölglyceriden und Polyalkylenpolyolen. Solche Umesterungsprodukte sind im Stand der Technik bekannt und lassen sich beispielsweise unter Anwendung der in US-A 3 288 824 allgemein beschriebenen Verfahren herstellen. Zu ihnen gehören Umesterungsprodukte aus verschiedenen natürlichen, beispielsweise nichthydrierten, Pflanzenölen, wie Maisöl, Kernöl, Mandelöl, Erdnussöl, Olivenöl und Palmöl sowie Gemische hiervon mit Polyethylenglykolen, insbesondere mit Polyethylenglykolen, die ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 haben. Bevorzugte Produkte erhält man durch Umesterung von 2 Mol eines natürlichen Pflanzenöltriglycerids mit 1 Mol Polyethylenglykol, das beispielsweise ein mittleres Molekulargewicht von 200 bis 800 aufweist. Verschiedene Formen dieser Klasse an Umesterungsprodukten sind bekannt und im Handel unter der Warenbezeichnung Labrafil erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 707 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Als Komponenten in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen besonders geeignet sind die Produkte Labrafil M 1944 CS, wobei es sich um ein Umesterungsprodukt von Kernöl und Polyethylenglykol handelt, das eine Säurezahl von etwa 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 145 bis 175 aufweist und über eine Iodzahl von etwa 60 bis 90 verfügt, und Labrafil M 2130 CS, bei dem es sich um ein Umesterungsprodukt von  $C_{12}$ - $C_{18}$ -Glycerid und Polyethylenglykol handelt, das einen Schmelzpunkt von etwa 35 bis 40°C hat, eine Säurezahl von unter 2 hat, eine Verseifungszahl von etwa 185 bis 200 aufweist und über eine Iodzahl von unter 3 verfügt.

## C.b.2

Monoglyceride, Diglyceride und Mono/Di-Glyceride, insbesondere Veresterungsprodukte von Caprylsäure oder Caprinsäure mit Glycerin. Bevorzugte Produkte dieser Klasse sind beispielsweise die Produkte, welche Monoglyceride und Diglyceride von Caprylsäure/Caprinsäure enthalten oder daraus im wesentlichen oder praktisch bestehen, und solche Produkte sind im Handel unter der Warenbezeichnung Imwitor erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 645 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen ist das Produkt Imwitor 742, bei dem es sich um ein Veresterungsprodukt aus einem Gemisch von etwa 60 Gewichtsteilen (ppw) Caprylsäure und etwa 40 Gewichtsteilen (ppw) Caprinsäure mit Glycerin handelt. Imwitor 742 ist gewöhnlich eine gelbliche kristalline Masse, die bei etwa 26°C flüssig ist. Es weist eine Säurezahl von maximal 2 auf, hat eine Iodzahl von maximal 1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 235 bis 275, enthält etwa 40 bis 50 Prozent Monoglyceride, verfügt über einen Gehalt an freiem Glycerin von maximal 2 Prozent, hat einen Schmelzpunkt von etwa 24 bis 26°C, enthält nichtverseifbare Bestandteile von maximal 0,3 Prozent und verfügt über eine Peroxidzahl von maximal 1.

## C.b.3

Sorbitanfettsäureester der verschiedensten bekannten Arten, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Span im Handel erhältlich sind, und hierzu gehören beispielsweise Sorbitanmonolaurylester, Sorbitanmonopalmitylester, Sorbitanmonostearylester, Sorbitantristearylester, Sorbitanmonooleylester und Sorbitantrioleylester, und hierzu wird beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1139 bis 1140 (1989) von Fiedler verwiesen.

## C.b.4

Pentaerythritfettsäureester und Polyalkylenglykolether, wie Pentaerythritdioleat, Pentaerythritdistearat, Pentaerythritmonolaurat, Pentaerythritpolyglykolether und Pentaerythritmonostearat und auch Pentaerythritfettsäureester, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 923 bis 924 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

## C.b.5

Monoglyceride, wie Glycerinmonooleat, Glycerinmonopalmitat und Glycerinmonostearat, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Myvatex, Myvaplex und Myverol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 836 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und acetylierte, beispielsweise monoacetylierte und diacetylierte, Monoglyceride, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Myvacet bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 835 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

## C.b.6

Glycerintriacetat oder (1,2,3)-Triacetin, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 952 (1989) von Fiedler hingewiesen wird.

## C.b.7

Sterole und Derivate hiervon, beispielsweise Cholesterole und Derivate hiervon, insbesondere Phytosterole, wie Produkte, die Sitosterol, Campesterol oder Stigmasterol enthalten, und Ethylenoxidaddukte hiervon, beispielsweise Sojasterole und Derivate hiervon, wie sie unter der Warenbezeichnung Generol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 554 und 555 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und zwar insbesondere die Produkte Generol 122, 122 E5, 122 E10 und 122 E25.

Zu Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art gehören Systeme, die entweder ein einzelnes oberflächenaktives Mittel oder ein Gemisch an oberflächenaktiven Mitteln enthalten, beispielsweise Systeme aus einem ersten oberflächenaktiven Mittel und einem oder mehreren cooberflächenaktiven Mitteln. Oberflächenaktive und cooberflächenaktive Kombinationen können beispielsweise aus den bekannten Arten an oberflächenaktiven Mitteln ausgewählt werden, die oben unter C.a.1 bis C.b.7 angegeben worden sind.

Enthält die hydrophile Phase einen Diether oder Teilether der oben unter A.a definierten Art, insbesondere Transcutol oder Glycofurol, dann ist die Anwendung eines einzelnen oberflächenaktiven Mittels im allgemeinen ausreichend, obwohl gewünschtenfalls auch cooberflächenaktive Mittel zugesetzt werden können, um beispielsweise das Stabilitätsverhalten weiter zu verbessern. Wird 1,2-Propylenglykol als einzige oder hauptsächliche Komponente der hydrophilen Phase angewandt, dann ist im allgemeinen der Einsatz von wenigstens zwei oberflächenaktiven Mitteln notwendig, nämlich einem oberflächenaktiven Mittel und einem cooberflächenaktiven Mittel. Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art, in denen 1,2-Propylenglykol als hydrophile Phase vorhanden ist, enthalten daher zweckmässigerweise sowohl ein oberflächenaktives Mittel als auch ein cooberflächenaktives Mittel.

Oberflächenaktive Mittel der oben unter C.a.1, C.a.3, C.a.7, C.b.2 und C.b.5 definierten Art sind für die Anwendung in Zusammensetzungen der oben unter (I) erwähnten Art von besonderem Interesse. Be-

sonders geeignete Kombinationen aus oberflächenaktiven Mitteln und cooberflächenaktiven Mitteln sind hydrophile/lipophile oberflächenaktive Kombinationen, wie Kombinationen von oberflächenaktiven Mitteln der oben unter C.a.1 beschriebenen Art mit oberflächenaktiven Mitteln der oben unter C.b.5 beschriebenen Art.

- 5 Enthält das oberflächenaktive Mittel ein für das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin geeignetes Lösungsmittel, wie dies beispielsweise für die oberflächenaktiven Mittel oder Gemische von oberflächenaktiven Mitteln der oben unter C.a.1 bis C.b.7 genannten Art gilt, dann kann dieses Mittel in die Zusammensetzungen der oben unter (I) definierten Art nicht lediglich als oberflächenaktives Mittel, sondern auch im Überschuss als weitere Trägerphase oder Colösungsmittelphase eingearbeitet werden, wie

- 10 als Teil der hydrophilen oder lipophilen Phase.  
Die Zusammensetzungen der oben unter (I) genannten Art können als weitere Komponente auch

D.  
ein Verdickungsmittel enthalten.

- 15 Als solche Verdickungsmittel eignen sich die im Stand der Technik bekannten und angewandten Verdickungsmittel, und hierzu gehören beispielsweise pharmazeutisch annehmbare polymere Materialien und anorganische Verdickungsmittel, wie Verdickungsmittel der folgenden Arten:

D.a.

- 20 Polyacrylatharze und copolymere Polyacrylatharze, wie Harze aus Polyacrylsäure und aus Polyacrylsäure und Polymethacrylsäure, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Carbopol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 254 bis 256 (1989) von Fiedler verwiesen wird, insbesondere die Produkte Carbopol 934, 940 und 941, sowie Eudragit, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 486 bis 487 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, insbesondere die Produkte Eudragit E, L, S, RL und RS, und vor allem die Produkte Eudragit E, L und S.

D.b

- 30 Cellulosen und Cellulosederivate unter Einschluss von Alkylcellulosen, wie Methylcellulose, Ethylcellulose und Propylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, wie Hydroxypropylcellulosen und Hydroxypropylalkylcellulosen, wie Hydroxypropylmethylcellulosen, acylierte Cellulosen, wie Celluloseacetate, Celluloseacetatphthalate, Celluloseacetatsuccinate und Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Salze hiervon, wie Natriumcarboxymethylcellulosen. Beispiele für solche Produkte, die sich zur Anwendung bei der vorliegenden Erfindung eignen, sind die verschiedenen bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wie die Produkte mit den Warenbezeichnungen Klucel und Methocel, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 688 und 790 (1989) von Fiedler verwiesen wird, insbesondere die Produkte mit den Bezeichnungen Klucel LF, MF, GF und HF und Methocel K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M und E 100M.

D.c

- 40 Polyvinylpyrrolidone unter Einschluss von beispielsweise Poly-N-vinylpyrrolidonen und Vinylpyrrolidoncopolymerisaten, wie Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate. Beispiele für solche Verbindungen, die sich zur Anwendung bei der vorliegenden Erfindung eignen, sind die hierfür bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wie das Produkt mit der Warenbezeichnung Kollidon, das in den Vereinigten Staaten von Amerika auch als Povidone bezeichnet wird, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 694 bis 696 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und insbesondere die Produkte Kollidon 30 und 90.

D.e

- 50 Polyvinylharze unter Einschluss von beispielsweise Polyvinylacetaten und Polyvinylalkoholen, und auch andere polymere Materialien unter Einschluss von Tragacanthgummi, Gummi arabikum, Alginaten, wie Alginsäure, und Salzen hiervon, wie Natriumalginaten.

D.f

- 55 Anorganische Verdickungsmittel, wie Attapulgit, Bentonit und Silikate unter Einschluss hydrophober Siliciumdioxide, wie alkylierte, beispielsweise methylierte, Siliciumdioxidgele, insbesondere kolloidale Siliciumdioxide, wie sie unter der Warenbezeichnung Aerosil bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu beispielsweise auf Handbook of Pharmaceutical Excipients, Herausgeber American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain, Seiten 253 bis 256 (1986) hingewiesen wird, und insbesondere die Produkte Aerosil 130, 200, 300, 380, 0, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 und das methylierte Aerosil R 972.

- 60 Im Falle von Zusammensetzungen der oben unter (I) erwähnten Art, die oral verabreicht werden sollen, können Verdickungsmittel verwendet werden, die beispielsweise für den Effekt einer verzögerten Freigabe des Wirkstoffs sorgen. Ist eine orale Verabreichung beabsichtigt, dann ist die Verwendung solcher Verdickungsmittel im allgemeinen nicht notwendig und im allgemeinen auch weniger bevorzugt.

Die Verwendung von Verdickungsmitteln ist andererseits jedoch angezeigt, wo beispielsweise eine topische Anwendung vorgesehen ist.

Zusammensetzungen der oben unter (I) angegebenen Art können auch einen oder mehrere weitere Zusätze enthalten, insbesondere Verdünnungsmittel, Antioxidantien, wie Ascorbylpalmitat, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Tocopherole, wie  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E), Aromastoffe und dergleichen. Die Anwendung eines Antioxiationsmittels, insbesondere eines Tocopherols, ist besonders günstig.

Falls geplant ist, insbesondere im Falle einer beabsichtigten oralen Verabreichung, dass die erfindungsgemässen Zusammensetzungen der unter (I) definierten Art für eine direkte Verabfolgung geeignete Enddosierungsformen darstellen sollen, dann lassen sich durch die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereitstellen, die ein Cyclosporin als Wirkstoff enthalten und die selbst Mikroemulsionen darstellen. Für eine orale Verabreichung können Mikroemulsionen, die man beispielsweise durch Verdünnung eines Mikroemulsionsvorkonzentrats der unter (I) definierten Art mit Wasser oder einem sonstigen wässrigen Medium erhält, direkt als Trinkformulierungen verwendet werden. Ist eine topische Anwendung vorgesehen, dann enthalten Zusammensetzungen, in denen ein hydrokolloidales Verdickungsmittel beispielsweise der oben unter D.b oder D.e angegebenen Art vorhanden ist, zweckmässigerweise auch Wasser, so dass sich eine wässrige Mikroemulsion in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder dergleichen ergibt. Solche Zusammensetzungen sind ebenfalls neu. Zu einer spezifischen Ausführungsform der Erfindung gehört daher:

(Ia)

eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss (I), dadurch gekennzeichnet, dass sie Wasser enthält und eine O/W Mikroemulsion ist.

Zusammensetzungen gemäss dieser Definition (Ia) können Irgendwelche Komponenten (A) bis (C) der oben im Zusammenhang mit den Zusammensetzungen (I) definierten Art und Wasser enthalten. Die Zusammensetzungen (Ia) sind Mikroemulsionen von Öl-in-Wasser (O/W-Emulsionen). Sie weisen vorzugsweise Stabilitätseigenschaften auf, wie sie oben im Zusammenhang mit Mikroemulsionen beschrieben worden sind, die aus den unter (I) definierten Zusammensetzungen erhalten werden können.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können zur Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise angewandt werden, beispielsweise oral in einer Einheitsdosierungsform, wie in Form einer Hartgelatinekapsel oder einer Weichgelatinekapsel, parenteral oder topisch, beispielsweise zur Anwendung auf die Haut, wie als Creme, Paste, Lotion, Gel, Salbe, Breiumschlag, Kataplasma, Pflaster, Hautauflage und dergleichen, oder für eine ophthalmische Anwendung, beispielsweise in Form von Augentropfen, Augenlotionen oder Augengelen. Leicht fließfähige Mikroemulsionen können ebenfalls beispielsweise für eine intraläsionale Injektion zur Behandlung von Psoriasis angewandt oder rektal verabreicht werden, beispielsweise als ein Enema für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Darms oder der Crohn-Krankheit. Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen sind jedoch in erster Linie für eine orale oder topische Anwendung gedacht, und insbesondere für eine Anwendung auf die Haut.

Der relative Anteil der Bestandteile in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen schwankt natürlich stark in Abhängigkeit von der jeweiligen Art der Zusammensetzung, wie der Frage, ob es sich dabei um ein Mikroemulsionsvorkonzentrat oder eine Mikroemulsion handelt. Die relativen Mengenanteile schwanken ebenfalls in Abhängigkeit von der jeweiligen Funktion der in der Zusammensetzung enthaltenen Zusätze, wie im Falle einer oberflächenaktiven Komponente bei einem Mikroemulsionsvorkonzentrat davon, ob diese Komponente nur als ein oberflächenaktives Mittel oder sowohl als ein oberflächenaktives Mittel als auch als ein Lösungsmittel angewandt wird. Die relativen Mengenanteile schwanken auch in Abhängigkeit von den jeweils angewandten Zusätzen und den für die jeweilige Zusammensetzung gewünschten physikalischen Eigenschaften, beispielsweise im Falle einer Zusammensetzung für eine topische Anwendung davon, ob es sich dabei um eine freifliessende Flüssigkeit oder eine Paste handeln soll. Die Bestimmung der im jeweiligen Fall verarbeitbaren Mengenanteile liegt im allgemeinen im Rahmen des fachmännischen Könnens. Alle im folgenden angegebenen Mengenanteile und relativen Gewichtsgebiete sind daher lediglich als bevorzugte oder individuelle Lehren der Erfindung anzusehen und nicht als Beschränkung der Erfindung in ihrem breitesten Gesichtspunkt.

Die Menge an in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen vorhandenem Cyclosporin schwankt natürlich beispielsweise in Abhängigkeit vom beabsichtigten Verabreichungsweg und der Frage, in welchem Anteil die anderen Komponenten, und insbesondere die oben beschriebenen Komponenten (B) bis (D) vorhanden sind. Im allgemeinen ist das Cyclosporin jedoch in einer Menge zugegen, die innerhalb des Bereichs von 0,05, insbesondere von etwa 0,1, bis etwa 35 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, liegt.

Die Komponenten (A) sind in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen zweckmässigerweise in einer Menge von etwa 0,5 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Im Falle erfindungsgemässer Zusammensetzungen, die eine Komponente A.a, wie Glycofurol oder Transcutol enthalten, ist diese Komponente A.a im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 bis etwa 90 Gewichtsprozent, und normalerweise in einer Menge von etwa 5 oder 10 bis etwa 70 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Im Falle von Zusammensetzungen der oben unter (I) oder (Ia) definierten Art, die eine Komponente A.b enthalten, ist die

Komponente A.b im allgemeinen in einer Menge von etwa 2 bis etwa 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegen. Im Falle erfindungsgemässer Zusammensetzungen, die eine Komponente (B) oder (C) enthalten, ist jede dieser Komponenten im allgemeinen in einer Menge von etwa 0,5 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft daher

(II)

Zusammensetzungen gemäss obiger Definition (I) für eine orale Verabreichung, beispielsweise in einer für eine orale Verabreichung geeigneten oder brauchbaren Form.

Für Zusammensetzungen gemäss obigen Definitionen (I) und (Ia), die für eine nichttopische Verabreichung vorgesehen sind und insbesondere für orale Dosierungsformen (II), gilt weiter auch noch folgendes:

(a) Das Cyclosporin ist im allgemeinen in einer Menge von etwa 1 oder 2 bis etwa 30 Gewichtsprozent, und zweckmässigerweise in einer Menge von etwa 4 bis etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Vorzugsweise ist das Cyclosporin in einer Menge von etwa 5 bis etwa 25 Gewichtsprozent, insbesondere etwa 20 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

(b) Die Komponente A.a ist, falls vorhanden, im allgemeinen in einer Menge von etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent, zweckmässigerweise von etwa 20 bis etwa 80 Gewichtsprozent, und insbesondere von etwa 25 bis etwa 70 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 30 bis etwa 50 oder 60 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

(c) Das Cyclosporin und die Komponente A.a sind, falls vorhanden, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1:0,75 bis 20, zweckmässigerweise etwa 1:1 bis 15, und insbesondere etwa 1:1 bis 5, beispielsweise etwa 1:1 oder 1:1,5 bis 4 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zur Komponente A.a) zugegen.

(d) Die Komponente A.b ist, falls vorhanden, im allgemeinen in einer Menge von etwa 3 bis etwa 45 Gewichtsprozent, zweckmässigerweise etwa 5 bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, zugegen.

(e) Das Cyclosporin und die Komponente A.b sind, falls vorhanden, im allgemeinen in einem Verhältnis von 1:0,1 bis 20, zweckmässigerweise etwa 1:0,2 bis 10 Gewichtsteilen (ppw) zugegen. Insbesondere sind diese Bestandteile in einem Verhältnis von etwa 1:0,3 bis 6, beispielsweise einem Verhältnis von 1:0,5 bis 3, Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin zu Komponente A.b) vorhanden.

(f) Die Komponente (B) ist, falls zugegen, im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 45 Gewichtsprozent und zweckmässigerweise bis zu etwa 40 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Die Komponente (B) ist bevorzugt in einer Menge von etwa 2 bis etwa 45 Gewichtsprozent, noch weiter bevorzugt in einer Menge von etwa 3 bis etwa 35 Gewichtsprozent, und besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 5 oder 10 Gewichtsprozent bis etwa 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

(g) Die Komponenten (B) und A.a sind, falls zugegen, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1:0,5 bis 40, zweckmässigerweise etwa 1:0,5 bis 20, und insbesondere etwa 1:0,75 bis 10, beispielsweise von etwa 1:0,75 bis 4, Gewichtsteilen (ppw) (Komponente B zu Komponente A.a), vorhanden.

(h) Die Komponenten (B) und A.b sind, falls zugegen, gewöhnlich in einem Verhältnis von etwa 1:0,075 bis 22, zweckmässigerweise etwa 1:0,1 bis 15, und insbesondere etwa 1:0,15 bis 6, beispielsweise etwa 1:0,5 bis 3, Gewichtsteilen (ppw), Komponente B zu Komponente A.b, vorhanden.

(i) Die Komponenten (C) sind, falls zugegen (unter Einschluss von sowohl Komponenten des Typs C.a als auch des Typs C.b), im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 90 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 20 bis etwa 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Die Komponenten (C) sind vorzugsweise in einer Menge von etwa 20 oder 25 bis etwa 80 oder 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden, beispielsweise in einer Menge von etwa 25 bis etwa 55 Gewichtsprozent, wenn eine Komponente A.a verwendet wird, oder in einer Menge von etwa 40 bis 75 Gewichtsprozent, wenn eine Komponente A.b angewandt wird.

(j) Das Cyclosporin und die Komponente (C) (unter Einschluss beider Komponenten vom Typ C.a und C.b) sind, falls zugegen, im allgemeinen in einem Verhältnis von etwa 1:0,5 bis 20, zweckmässigerweise von bis zu 12, Gewichtsteilen (ppw) vorhanden. Fallweise sind diese Komponenten in einem Verhältnis von etwa 1:1 bis 10 Gewichtsteilen (ppw) vorhanden, wobei dieses Gewichtsverhältnis etwa 1:1 bis 5 beträgt, falls eine Komponente A.a vorhanden ist, oder bei etwa 1:3 bis 8 liegt, falls eine Komponente A.b zugegen ist. (Cyclosporin zu Komponente [3].)

Bei Zusammensetzungen der oben unter (I) bzw. (Ia) definierten Art sind die relativen Verhältnisse aus den Bestandteilen von (A) der hydrophilen Phase, (B) der lipophilen Phase und (C) dem oberflächenaktiven Mittel von der Konzentration des vorhandenen Cyclosporins abhängig. Sie schwanken ferner auch in Abhängigkeit vom relativen Anteil zueinander.

Zusammensetzungen gemäss (I), welche Mikroemulsionsvorkonzentrate sind, können daher dadurch

definiert werden, dass sie ein Cyclosporin zusammen mit (A) einer hydrophilen Phase, beispielsweise der oben unter A.a oder A.b definierten Art, (B) einer lipophilen Phase, und (3) ein oberflächenaktives Mittel, beispielsweise der oben unter C.a oder C.b definierten Art, enthalten, wobei die relativen Anteile von Cyclosporin zu (A) zu (B) zu (C) so gewählt sind, dass sich beim Kontakt mit Wasser, wie beispielsweise den oben angegebenen relativen Mengenverhältnissen von 1:1 Gewichtsteilen (ppw) (Cyclosporin+(A)+(B)+(C):H<sub>2</sub>O) oder darüber, eine O/W Mikroemulsion erhalten lässt.

Ähnlich können auch die Zusammensetzungen (Ia) dadurch definiert werden, da sie ein Cyclosporin zusammen mit den oben erwähnten Komponenten (A), (B) und (C) sowie Wasser in relativen Mengenteilen, wie sie beispielsweise oben angegeben worden sind, enthalten, die zur Bildung einer O/W Mikroemulsion, notwendig sind.

Zusammensetzungen gemäss obiger Definitionen (I) und (Ia) enthalten vorzugsweise etwa 2 bis etwa 30, weiter bevorzugt etwa 5 bis etwa 20, und besonders bevorzugt etwa 10 bis etwa 15, Gewichtsprozent Cyclosporin, bezogen auf das Gesamtgewicht an Cyclosporin und den Komponenten (A) + (B) + (C).

Entspricht die Komponente (A) der Zusammensetzungen (I) oder (Ia) der oben unter A.a definierten Art, so dass sie beispielsweise Transcutol oder Glycofurol ist, dann sind die Komponenten A.a, (B) und (C) so vorhanden, dass die Komponente A.a vorzugsweise eine Menge von etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent, insbesondere von etwa 25 bis etwa 65 Gewichtsprozent, ausmacht, die Komponente (B) vorzugsweise in einer Menge von etwa 2 bis 40, insbesondere von etwa 3 bis etwa 35, und vor allem von etwa 3 bis etwa 30, Gewichtsprozent vorhanden ist, und die Menge der Komponente (C) etwa 15 bis etwa 85 Gewichtsprozent und vorzugsweise etwa 25 bis etwa 55 oder 60 Gewichtsprozent, ausmacht, wobei alle Prozentangaben auf das Gewicht der Gesamtmenge aus A.a + (B) + (C) bezogen sind. Die Verwendung von Glycofurol ist von besonderem Interesse.

Ist die Komponente (A) bei den Zusammensetzungen (I) oder (Ia) 1,2-Propylenglykol, nämlich die oben angegebene Komponente A.b, dann sind die Komponenten A.b, (B) und (C) zweckmässigerweise in Mengen vorhanden, die etwa 3 bis etwa 35 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 25 Gewichtsprozent, der Komponente A.b ergeben, etwa 2 bis etwa 35 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 3 bis etwa 30 Gewichtsprozent, der Komponente (B) betragen, und etwa 45 bis etwa 90 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 50 bis etwa 90 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 55 bis etwa 80 Gewichtsprozent, der Komponente (C) ausmachen, wobei alle Prozentangaben auf das Gesamtgewicht aus den Komponenten A.b + (B) + (C) bezogen sind. Ist die Komponente (A) 1,2-Propylenglykol, dann enthält die Komponente (C) im allgemeinen sowohl ein oberflächenaktives Mittel als auch ein cooberflächenaktives Mittel. Wird ein cooberflächenaktives Mittel verwendet, dann ist das oberflächenaktive Mittel und das cooberflächenaktive Mittel zweckmässigerweise in einem Verhältnis von bis zu etwa 50:1, vorzugsweise bis zu 20:1, und insbesondere bis zu 15:1, beispielsweise von 2 bis 15:1, Gewichtsteilen (ppw) (oberflächenaktives Mittel:cooberflächenaktives Mittel) vorhanden.

Die Fig. I der Zeichnung zeigt eine Dreiwegauftragung für die relativen Konzentrationen der Komponenten A.a, beispielsweise von Glycofurol, (B), beispielsweise von Miglyol 812, und (C), beispielsweise von Cremophor RH 40, in Zusammensetzungen gemäss (I), die etwa 10 Gewichtsprozent Cyclosporin, beispielsweise Cyclosporin, enthalten.

Die Fig. II der Zeichnung zeigt eine Dreiwegauftragung für die relativen Konzentrationen der Komponenten A.b, (B), beispielsweise Miglyol 812, und (C) in Zusammensetzungen gemäss (I), die etwa Gewichtsprozent Cyclosporin, beispielsweise Cyclosporin, enthalten.

Die Fig. III der Zeichnung zeigt eine graphische Darstellung von Cyclosporin Gesamtblutkonzentrationen, welche in einem hierunterbeschriebenen klinischen Versuch, nach Oralverabreichung einer erfindungsgemässen Zusammensetzung in Form eines Mikroemulsionsvorkonzentrates, bei Probanden erhalten wurden.

Die Fig. IV der Zeichnungen zeigt eine graphische Darstellung von Cyclosporin Gesamtblutkonzentrationen, welche im gleichen Versuch wie bei Fig. III, jedoch nach Oralverabreichung einer aus dem Stand der Technik bekannten Zusammensetzung, erhalten wurden.

In der Fig. I erhöht sich die relative Konzentration der Komponente A.a von 0 Prozent längs der linken Grenze der Auftragung bis auf 100 Prozent an der unteren rechten Ecke, wie dies durch den Pfeil A.a angegeben ist. Die Konzentration der Komponente (B) erhöht sich von 0 Prozent an der rechten Grenze der Auftragung bis auf 100 Prozent an der unteren linken Ecke, wie dies durch den Pfeil B angegeben ist. Eine Zusammensetzung, die lediglich 50 Prozent der Komponente A.a und 50 Prozent der Komponente (B) enthält, ist daher durch den Mittelpunkt der Grundlinie der Auftragung festgelegt. Die relative Konzentration der Komponente (C) erhöht sich von 0 Prozent an der Grundlinie der Auftragung bis zu 100 Prozent am Apex, was durch den Pfeil C gezeigt ist. Die Linien innerhalb der Auftragung entsprechen Anteilen von jeweils 10 Prozent, die von 0 Prozent an jeder Grenze bis zu 100 Prozent am gegenüberliegenden Apex reichen.

Bei Zusammensetzungen der unter (I) und (Ia) definierten Art liegt das relative Verhältnis der Komponenten A.a, (B) und (C) zweckmässigerweise innerhalb der Fläche A, die von der Linie a der Fig. I definiert wird. Vorzugsweise liegt das relative Verhältnis der Komponenten A.a, (B) und (C) innerhalb der Fläche B, die von der Linie b der Fig. I definiert wird, wobei sich Mikroemulsionen auf Basis dieser Ver-



hältnisse dadurch auszeichnen, dass sie über die beste Stabilität verfügen, nämlich beispielsweise eine Stabilität von über 24 Stunden bei einer mittleren Teilchengrösse von weniger als 100 nm (1000 Å) haben. Erfindungsgemässe Zusammensetzungen, welche die Komponenten A.a, (B) und (C) in einem relativen Verhältnis enthalten, wie dies oben im Zusammenhang mit der Fig. 1 definiert worden ist, sind daher besonders bevorzugte Ausführungsformen.

Bei der Fig. II der Zeichnung ist die Komponente (C) ein geeignetes Gemisch aus oberflächenaktivem Mittel und cooberflächenaktivem Mittel, beispielsweise in einem Verhältnis von 11:1 Gewichtsteilen (ppw), das beispielsweise 11 Gewichtsteile Cremophor RH 40 und 1 Gewichtsteil Glycerinmonooleat enthält. Die relativen Mengen der Komponenten 1.b, (B) und (C) sind hier, genauso wie bei der Fig. I, wiederum durch die Pfeile A.b, B und C festgelegt.

Bei Zusammensetzungen der unter (I) und (Ia) definierten Art liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten A.b, (B) und (C) zweckmässigerweise innerhalb der Fläche X, die von der Linie x der Fig. II definiert wird. Vorzugsweise liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten A.b, (B) und (C) innerhalb der Fläche Y, die von der Linie y der Fig. II definiert wird. Insbesondere liegen die relativen Verhältnisse der Komponenten A.b, (B) und (C) innerhalb der Fläche Z der Fig. I, die von der Linie z definiert wird, wobei Mikroemulsionen auf Basis von Verhältnissen innerhalb der Flächen Y und Z über eine mittlere Teilchengrösse in der Grössenordnung von 110 nm (1100 Å) und unter 20 nm (unter 200 Å) verfügen und eine Stabilität von beispielsweise über 24 Stunden haben.

Zusammensetzungen gemäss obiger Definition (II) können zusätzlich auch ein Verdickungsmittel enthalten, obwohl dies, wie oben erwähnt, im allgemeinen weniger bevorzugt ist. Zu geeigneten Verdickungsmitteln gehören irgendwelche Verdickungsmittel der oben unter (D) beschriebenen Art. Die Menge eines solchen Verdickungsmittels kann schwanken und ist beispielsweise abhängig von der erforderlichen Konsistenz des Endprodukts, nämlich ob dieses Produkt eine verdickte fließsfähige Form, beispielsweise für die Abfüllung in Kapseln und dergleichen, oder ausreichend nachgiebig sein soll, damit es sich kneten oder formen und so beispielsweise zur Herstellung von Tabletten oder dergleichen verwenden lässt. Die Menge an Verdickungsmittel hängt natürlich von der Art des jeweiligen Verdickungsmittels ab. Die Komponenten (D) sind, falls zugegen, im allgemeinen in einer Menge von bis zu etwa 25 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, und insbesondere in einer Menge von bis zu etwa 15 oder 20 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von 0,5 oder 5 bis 15 oder 20 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

Zusammensetzungen gemäss obiger Definition (II) enthalten ferner auch Additive oder Zusätze, wie sie beispielsweise im Zusammenhang mit der Zusammensetzung (I) beschrieben worden sind. Sie können vor allem Antioxidationsmittel, beispielsweise in einer Menge von bis zu etwa 0,5 oder 1 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, sowie süssende Mittel oder Aromastoffe, beispielsweise in einer Menge von bis zu etwa 2,5 oder 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

Die Zusammensetzungen (II), welche Mikroemulsionsvorkonzentrate gemäss Definition (A) sind, verfügen bei oraler Verabreichung über besonders günstige Eigenschaften, beispielsweise was sowohl die Beständigkeit als auch das hohe Ausmass der damit erzielbaren Bioverfügbarkeit betrifft. Im Gegensatz zu anderen galenischen Systemen, wie sie beispielsweise aus dem Stand der Technik bekannt sind, hat sich insbesondere gezeigt, dass solche Zusammensetzungen mit Tensidmaterialien, wie Gallensalzen, verträglich sind, die im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind. Dies bedeutet, dass solche Zusammensetzungen in wässrigen Systemen völlig dispergierbar sind, welche natürliche Tenside enthalten, so dass sie in situ Mikroemulsionssysteme bilden können, welche stabil sind und keine Ausfällung oder sonstige Störung der feinteiligen Struktur zeigen. Die Funktion solcher Systeme nach oraler Verabreichung bleibt unabhängig von und/oder unbeeinflusst durch die relative Anwesenheit oder Abwesenheit von Gallensalzen (Bittersalzen) zu jeder besonderen Zeit oder beim jeweiligen Patienten. Solche Zusammensetzungen bilden daher eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung.

Die Zusammensetzungen (II) werden vorzugsweise in Einheitsdosierungsform compoundiert, indem sie beispielsweise in oral verabreichbare Kapselhüllen eingefüllt werden, wie in Weichgelatinekapseln oder Hartgelatinekapseln, oder durch Tablettierung oder sonstige Formung verarbeitet werden. Liegen die Zusammensetzungen (II) in Einheitsdosierungsform vor, dann enthält jede Dosierungseinheit zwischen etwa 5 oder 10 und etwa 200 mg Cyclosporin, und zweckmässigerweise zwischen etwa 15 oder 25 und etwa 150 mg Cyclosporin, beispielsweise 25, 50 oder 100 mg Cyclosporin. Erfindungsgemässe Einheitsdosierungsformen, die sich für eine einmal, zweimal, dreimal und bis zu fünfmal tägliche Verabreichung eignen, was beispielsweise vom jeweiligen Zweck der therapeutischen Behandlung, der Phase der therapeutischen Behandlung und dergleichen abhängt, enthalten daher zweckmässigerweise beispielsweise etwa 50 mg oder etwa 100 mg Cyclosporin pro Dosierungseinheit.

Zusammensetzungen gemäss obiger Definition (Ia) für eine orale Verabreichung lassen sich dadurch herstellen, dass Zusammensetzungen in Form von Mikroemulsionsvorkonzentraten, wie sie oben mit Bezug auf die Zusammensetzung (I) oder (II) beschrieben worden sind, zu Wasser oder einem sonstigen wässrigen System in beispielsweise den oben angegebenen relativen Mengenverhältnissen (Zusammensetzung:  $H_2O$ ) gegeben werden, so dass beispielsweise süsse oder aromahaltige Trinkszubereitungen gebildet werden. Solche Zusammensetzungen können daher irgendein System, wie es oben im

Zusammenhang mit Mikroemulsionsvorkonzentraten gemäss (I) oder (II) definiert oder beschrieben worden ist, plus eine zur Bildung einer Mikroemulsion ausreichende Menge an Wasser enthalten.

Die Zusammensetzungen gemäss obiger Definitionen (I) und (Ia) sind auch für eine topische Verabreichung von besonderem Interesse. Zu einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gehören daher

(III)

Zusammensetzungen gemäss obiger Definitionen (I) oder (Ia) für eine topische Anwendung, insbesondere eine dermale Anwendung, die beispielsweise in einer Form vorliegen, die für eine topische Anwendung geeignet oder passend ist.

Im Falle einer beabsichtigten topischen Verabreichung ist das Cyclosporin gewöhnlich in einer Menge von etwa 0,05 Gewichtsprozent und vorzugsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 15 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Insbesondere beträgt die Menge an vorhandenem Cyclosporin etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent.

Im Falle der Zusammensetzungen (III) entspricht das relative Mengenverhältnis der Komponenten (A), (B) und (C) dem oben für solche Zusammensetzungen beispielsweise unter Bezugnahme auf die Fig. I und II beschriebenen Verhältnis.

Die Zusammensetzungen (III) enthalten zweckmässigerweise einen oder mehrere Träger oder Verdünnungsmittel und/oder andere Zusätze, die für ein Trägersystem sorgen, wie Verdickungsmittel, Emulgiermittel, Konservierungsmittel, Befeuchtungsmittel, Farbstoffe und dergleichen.

Die Zusammensetzungen (III) können jede für eine topische Anwendung, wie eine Anwendung auf die Oberfläche der Haut, geeignete Form haben und daher beispielsweise als Flüssigkeit oder Halbfüssigkeit eine fließsfähige Form haben, in Form eines Pulvers vorliegen oder ein topisch anwendbares Spray sein. Zu Beispielen für geeignete fließsfähige Formen gehören Gele unter Einschluss von Öl-in-Wasser-Emulsionen und Wasser-in-Öl-Emulsionen, oder Mikroemulsionen, Cremes, Pasten sowie Salben und dergleichen, und auch Lotionen sowie Tinkturen und dergleichen. Zu solchen Zusammensetzungen gehören daher beispielsweise Kataplasmen und Breipackungen sowie auch transdermale Pflastersysteme.

Die Auswahl von Hilfsstoffen für die Herstellung solcher Formulierungen wird natürlich von der Art der gewünschten Formulierung und auch vom jeweils zu behandelnden Zustand, dem Zustand der zu behandelnden Fläche, dem Zustand der Haut und dem gewünschten Effekt bestimmt. Chronische psoriatische Flecken werden daher zweckmässiger mit hydrophoben Zusammensetzungen auf Fettbasis behandelt, nämlich mit erfindungsgemässen Zusammensetzungen, die eine Salbe oder Creme auf Basis von Petrolatum als Trägermedium enthält. Im Gegensatz dazu werden für die Behandlung von Krankheitszuständen unter Einschluss akutphasiger entzündlicher Prozesse günstiger stärkerhydrophile Zusammensetzungen verwendet, beispielsweise erfindungsgemässe Zusammensetzungen in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder eines Gels. Die Zusammensetzungen (III) können zwar beispielsweise niedere Alkanole, wie Ethanol, als Verdünnungsmittel oder Verdünnungskomponente enthalten, doch soll die Anwendung solcher Alkanole vorzugsweise vermieden werden, und zwar beispielsweise dann, wenn man es mit einer geschädigten Haut zu tun hat, wie dies bei Psoriasis der Fall ist. Bevorzugte Zusammensetzungen (III) sind daher frei oder praktisch frei von Alkanol, so dass sie beispielsweise weniger als 5 Gewichtsprozent, vorzugsweise weniger als 2 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 0 bis 1 Gewichtsprozent, an alkanolischen Komponenten, und insbesondere an Ethanol, enthalten.

Besonders bevorzugte Zusammensetzungen (III) sind Zusammensetzungen gemäss (I) oder (Ia) die zusätzlich eine Komponente (E) als (weiteres) pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder Trägermittel enthalten, das mit der Komponente A.a nicht mischbar ist. Solche Zusammensetzungen haben vorzugsweise die Form einer wasserfreien oder praktisch wasserfreien Emulsion, so dass sie weniger als 10 Prozent, vorzugsweise weniger als 5 Prozent, und insbesondere weniger als 1 Prozent, Wasser enthalten. Zu solchen Emulsionen gehören sowohl Emulsionen, welche die Komponente A.a in der Komponente (E) enthalten, als auch Emulsionen, die die Komponente (E) in der Komponente A.a enthalten. Vorzugsweise handelt es sich dabei um Emulsionen der Komponente A.a in der Komponente (E).

Zu geeigneten Komponenten (E) gehören beispielsweise:

E.a

Feste Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Erdölgele, wie Weisspetrolatum oder Vaseline®, Ceresin und feste Paraffine, und auch Wachse unter Einschluss tierischer, pflanzlicher und synthetischer Wachse, wie Spermacetwachs, Carnaubawachs und Bienenwachs.

E.b

Flüssige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise flüssige Paraffine, und Fettsäureester, wie Isopropylmyristat und Cetylpalmitat.

E.c

Nichtflüchtige Silikone unter Einschluss von Silikonölen und Silikonpasten sowie von Copolymerisa-

ten aus Silikon und Polyalkylenoxid, wie sie beispielsweise im Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1109 und 1110 (1989) von Fiedler beschrieben werden, beispielsweise die unter der Warenbezeichnung Pi-roethicon bekannten und im Handel erhältlichen Produkte.

- Die Komponenten (E) sind in den Zusammensetzungen (III) zweckmässigerweise in einer Menge von  
 5 bis zu etwa 80 Gewichtsprozent, beispielsweise in einer Menge von etwa 5 bis etwa 70 Gewichtsprozent, und vorzugsweise in einer Menge von etwa 25 bis etwa 60 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

- Durch Anwendung einzelner Zusätze (E) oder von Gemischen hiervon lassen sich Emulsionen in flüs-  
 10 siger oder halbfester Form erhalten, was beispielsweise von den für eine topische Anwendung ge-wünschten Bedürfnissen abhängt.

- Die Zusammensetzungen (III) enthalten auch ein oberflächenaktives Mittel. Zu geeigneten oberflä-  
 chenaktiven Mitteln gehören insbesondere lipophile oberflächenaktive Mittel unter Einschluss der oben  
 unter C.b.1. bis C.b.7. erwähnten Mittel, und vor allem oberflächenaktive Mittel mit HLB-Werten von et-  
 wa 5 bis 7. Beispiele für oberflächenaktive Mittel, die sich vor allem für Zusammensetzungen (III) eig-  
 15 nen, sind unter anderem die oben unter C.a.2. und C.b.3. beschriebenen oberflächenaktiven Mittel und  
 auch Glycerinmonostearat, Propylenglykolmonostearat, Diethylenglykolmonostearat und Glycerinrici-  
 neat.

- Die oberflächenaktiven Mittel sind in den Zusammensetzungen (III) zweckmässigerweise in einer Men-  
 ge bis zu etwa 60 Gewichtsprozent, beispielsweise von etwa 2 bis etwa 50 Gewichtsprozent, und vor-  
 20 zugsweise von etwa 10 bis etwa 40 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammen-  
 setzung, vorhanden.

- Die Zusammensetzungen (III) können auch eines oder mehrere Mittel zur Förderung der Konsistenz  
 enthalten, beispielsweise mikrokristalline Wachse, Pflanzenöle, wie Olivenöl, Maisöl und Kernöl, und  
 Pflanzenölderivate unter Einschluss von hydrierten Pflanzenölen und Pflanzenöteiglyceriden, die bei-  
 25 spielsweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent, und vorzugsweise in einer Menge  
 von etwa 1 bis etwa 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhan-  
 den sind.

- Die Zusammensetzungen (III) enthalten zweckmässigerweise ferner auch:  
 ein Antioxidationsmittel, wie irgendein Antioxidationsmittel der oben im Zusammenhang mit den Zusam-  
 30 mensetzungen (I) beschriebenen Art, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 0,5 Ge-  
 wichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist;  
 ein antibakterielles Mittel, wie Benzylalkohol, Methylparaben, Propylparaben, Benzalkoniumchlorid,  
 Benzoesäure, Sorbinsäure oder Chlorbutanol, das beispielsweise in einer Menge von etwa 0,05 bis et-  
 wa 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist;  
 35 einen Stabilisator, wie mikrokristalline Stärke, Natrium-EDTA oder Magnesiumsulfat, der beispie-  
 lweise in einer Menge von etwa 0,1 bis etwa 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zu-  
 sammensetzung, vorhanden ist; und/oder

- ein Mittel zur Verbesserung der Hautpenetration, wie eine einfach oder mehrfach ungesättigte C<sub>12</sub>-  
 C<sub>24</sub>-Fettsäure oder einen entsprechenden Alkohol, beispielsweise Vaccensäure, cis-Vaccensäure, Li-  
 40 nolsäure, Linolensäure, Elaidinsäure, Ölsäure, Petroselinensäure, Erucasäure oder Nervensäure oder  
 entsprechende Alkohole hiervon, insbesondere Oleinsäure oder Oleylalkohol, oder 1-Dodecylazacyclo-  
 heptan-2-on, das auch als Azon bekannt ist, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auf-  
 lage, Seite 190 (1989) von Fiedler hingewiesen wird, und ein solches Mittel ist beispielsweise in einer Men-  
 ge von etwa 1 bis etwa 20 Gewichtsprozent, zweckmässigerweise etwa 3 bis etwa 15 Gewichtsprozent,  
 45 bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss vorliegender Erfindung können dadurch erhalten wer-  
 den, indem man die einzelnen Bestandteile innig miteinander vermischt und die erhaltene Zusammen-  
 setzung erforderlichenfalls zu Einheitsdosierungsformen compoundingt, z.B. die jeweilige Zusammen-  
 setzung in Gelatinekapseln, wie Weichgelatinekapseln oder Hartgelatinekapseln, abfüllt.

- Das für die erfindungsgemässen Zusammensetzungen bevorzugte Cyclosporin ist Ciclosporin. Ein  
 50 weiteres bevorzugtes Cyclosporin, auf das sich die Lehre der vorliegenden Erfindung anwenden lässt,  
 ist [Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporin, das auch als Ciclosporin G bekannt ist.

- Durch die folgenden Beispiele werden die erfindungsgemässen Zusammensetzungen weiter erläutert.  
 Die Beispiele 1, 2, 4, 5 und 7 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen in oralen Einheitsdosie-  
 55 rungsformen, die sich beispielsweise zur Verhinderung einer Abstossung von Transplantaten oder zur  
 Behandlung von Autoimmunkrankheiten, wie autoimmunen Krankheiten oder Zuständen der oben be-  
 schriebenen Art, eignen, wenn sie in 1 bis 5 Einheitsdosen pro Tag verabreicht werden. Die Beispiele 3  
 und 6 zeigen die Herstellung von Zusammensetzungen für eine topische Anwendung, die sich beispie-  
 lweise zur Behandlung von atopischer Dermatitis oder Kontaktdermatitis, Psoriasis oder Haarausfall eig-  
 60 nen, indem diese Zusammensetzungen in regelmässigen Zeitabständen, beispielsweise einmal, zweimal  
 oder dreimal pro Tag, an der therapeutisch zu behandelnden gewünschten Stelle, beispielsweise einer  
 Stelle mit einer dermatitischen Reaktion oder einer psoriatischen Schädigung oder an der Kopfhaut, an-  
 gewandt werden.

- Die Beispiele werden unter besonderer Bezugnahme auf Ciclosporin beschrieben. Durch Anwendung  
 65 anderer geeigneter Cyclosporine lassen sich jedoch vergleichbare Zusammensetzungen herstellen. Ins-

besondere können vergleichbare Zusammensetzungen in allen Fällen durch Anwendung von [Nva]<sup>2</sup>-Ciclosporin anstelle von Ciclosporin in der gleichen Menge, wie sie für Ciclosporin angezeigt ist, erhalten werden.

5 Beispiel 1

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines Mikroemulsionsvorkonzentrats

10	1.1.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
		Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
		A.a Glycofurol 75	180,0
		B Miglyol 812	90,0
15		C.a Cremophor RH 40	180,0
		Gesamtmenge	500,0

20 Das Cyclosporin wird unter Rühren bei Raumtemperatur in der Komponente A.a gelöst, und die erhaltene Lösung wird unter weiterem Rühren mit den Komponenten B und C.a.1. versetzt. Das gebildete Gemisch wird in eine Hartgelatine kapsel mit der Grösse 1 abgefüllt und die Kapsel wird unter Anwendung der Quall-Seal-Technik verschlossen.

25 In analoger Weise lassen sich auch die folgenden Zusammensetzungen herstellen und in Hartgelatine kapseln mit den Grössen 1 oder 2 abfüllen.

30	1.2.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
		Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
		A.a Glycofurol 75	180,0
		B Miglyol 812	78,0
		C.a.1 Cremophor RH 40	192,0
35		Gesamtmenge	500,0

40	1.3.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
		Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
		A.a Glycofurol 75	200,0
		B Miglyol 812	60,0
45		C.a.1 Nikkol HCO-40	120,0
		Ethanol*	19,0
		Ascorbylpalmitat**	1,0
		Gesamtmenge	450,0

50 \* Colösungsmittel (hydrophile Phase)

\*\* Antioxidationsmittel

55	1.4.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
		Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
		A.a Glycofurol 75	100,0
60		B Miglyol 812	75,0
		C.a.7 Lecithin	75,0
		Gesamtmenge	300,0

65

## CH 679 118 A5

1.5.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	A.a Glycofural 75	260,0
	A.b Propylenglykol	50,0
	B Myrtil 318	100,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	340,0
	BHA*	5,0
	Gesamtmenge	855,0
	* Antioxidationsmittel	

1.6.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	A.b 1,2-Propylenglykol	68,0
	B Miglyol 812	68,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	250,0
	C.b.5 Glycerinmonooleat*	24,0
	Gesamtmenge	460,0

1.7.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	A.b 1,2-Propylenglykol	68,0
	B Miglyol 812	24,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	250,0
	C.b.5 Glycerinmonooleat*	68,0
	Gesamtmenge	460,0

1.8.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	A.b 1,2-Propylenglykol	75,0
	B Miglyol 812	25,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	150,0
	C.b.5 Glycerinmonooleat*	150,0
	Gesamtmenge	500,0

1.9.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	A.b 1,2-Propylenglykol	200,0
	B Miglyol 812	50,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	150,0
	C.b.7 Generol 122 E16*	50,0
	Gesamtmenge	500,0

1.10.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	A.b 1,2-Propylenglykol	75,0
	B Miglyol 812	75,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	250,0
	C.b.7 Generol 122 E25*	50,0
	Gesamtmenge	500,0
	* Lösungsmittel	

Die Zusammensetzungen 1.1., 1.2., 1.6. und 1.7. sind besonders bevorzugt.

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 1.1. bis 1.5. lassen sich in allen Fällen auch herstellen, wenn man das Glycofurof durch eine gleiche oder vergleichbare Menge an Transcutol ersetzt.

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 1.1. bis 1.5. können auch hergestellt werden, wenn man anstelle von 50 mg Cyclosporin 15, 20 oder 100 mg Cyclosporin, wie Ciclosporin, verwendet und die Mengen der restlichen Bestandteile für die jeweilige Zusammensetzung wie angegeben belässt.

#### Beispiel 2

Herstellung oraler Dosierungsformen vom Typ eines verdickten Mikroemulsionsvorkonzentrats

2.1.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	A.a Glycofurof 75	180,0
	B Miglyol 812	90,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	180,0
	D.b Methocel K100	100,0
	Gesamtmenge	600,0

Ciclosporin und die Komponenten A.a bis C.a.1 werden wie beim Beispiel 1 miteinander vereinigt, und das erhaltene Gemisch wird bis zur Homogenität mit der Komponente D.b vermischt. Das erhaltene Produkt wird dann in Hartgelatine kapseln mit der Grösse 2 abgefüllt.

In analoger Weise werden die folgenden Zusammensetzungen hergestellt:

2.2.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	50,0
	A.a Glycofurof 75	180,0
	B Miglyol 812	90,0
	C.a.1 Cremophor RH 40	180,0
	D.f Aerosil 200	9,0
	D.b Methocel K100	100,0
	Gesamtmenge	609,0

2.3.	Komponente	Menge (mg/Kapsel)
	Cyclosporin, wie Ciclosporin	100,0
	A.a Glycofurof	210,0
	B Myritol 318	90,0
	C.a. Nikkol HCO-60	170,0
	D.b Klucel EF	30,0
	Gesamtmenge	600,0

Vergleichbare Zusammensetzungen zu 2.1. bis 2.3. werden dadurch hergestellt, dass anstelle von Glycofurol Transcutol in einer gleichen oder vergleichbaren Menge verwendet wird.

### Beispiel 3

5

Herstellung topisch anwendbarer Formen vom Typ Mikroemulsionsvorkonzentrat

10

Komponente	Gewichtsprozent
Cyclosporin, wie Ciclosporin	0,1
A.a Glycofurol	50,0
B Miglyol 812	16,6
C.a Cremophor RH 40	33,3

15

Die obige Zusammensetzung wird analog zu Beispiel 1 hergestellt. Eine vergleichbare Zusammensetzung wird durch Verwendung von Transcutol anstelle von Glycofurol hergestellt. Die Zusammensetzung kann als Basis für eine Creme, ein Gel und dergleichen dienen, indem sie mit weiteren Additiven, wie hydrokolloidalen Verdickungsmitteln, Paraffinen und dergleichen der oben beschriebenen Art kombiniert wird.

20

Die Brauchbarkeit der erfindungsgemässen Zusammensetzungen kann an Tierversuchen oder klinischen Versuchen gezeigt werden, die beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Prüfung der Bioverfügbarkeit erfindungsgemässer Zusammensetzungen am Hund

25

a) Zu prüfende Zusammensetzungen

Zusammensetzung I gemäss Beispiel 1.1

Zusammensetzung II gemäss Beispiel 1.2

30

Zusammensetzung III gemäss Beispiel 1.6

Zusammensetzung IV gemäss Beispiel 2.1

Zusammensetzung V gemäss Beispiel 2.2

b) Prüfmethode

35

Es wird mit Gruppen aus 8 Beagle-Hunden (männlich, etwa 11 bis 13 kg) gearbeitet. Die Tiere erhalten innerhalb von 18 Stunden vor Verabreichung der zu prüfenden Zusammensetzung kein Futter, haben bis zur Verabreichung jedoch freien Zugang zu Wasser. Die zu prüfenden Zusammensetzungen werden mit einer Magensonde verabreicht, worauf 20 ml einer 0,9%igen Lösung von NaCl verabfolgt werden. 3 Stunden nach Verabreichung der zu prüfenden Zusammensetzung gewährt man den Tieren freien Zugang zu Futter und Wasser. Aus der Vena saphena werden Blutproben von jeweils 2 ml (oder 5 ml für den Blindversuch) entnommen und in EDTA enthaltenden 5 ml Plastikröhrchen gesammelt, und zwar 15 Minuten vor der Verabreichung (Blindprobe) sowie 0,5 Stunden, 1 Stunde, 1,5 Stunden, 2 Stunden, 3 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach der Verabreichung. Die Blutproben werden während der Prüfung bei  $-18^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt.

45

Die Blutproben werden durch einen Radioimmunversuch (RIA) analysiert. Die Flächen unter den Kurven für die Wirkstoffkonzentration im Blut gegen die Zeit werden unter Anwendung des Trapezverfahrens berechnet. Die Schwankungsbreite wird hinsichtlich der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve), des  $C_{\max}$ -Werts (maximale Konzentration) und des  $T_{\max}$ -Werts (maximale Zeit) analysiert.

50

c) Versuchsergebnisse

Die berechneten Mittelwerte für die AUC-Werte (in  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}^{-1}$ ) und die  $C_{\max}$ -Werte (in  $\text{ng}/\text{ml}^{-1}$ ) von typischen Prüfungen gehen aus der folgenden Tabelle hervor, und zwar zusammen mit der berechneten Schwankungsbreite der Antwort zwischen Versuchstieren, welche die gleiche Zusammensetzung erhalten (CV-Werte).

55

60

65

	Zusammensetzung	AUC-Werte (0 – 24 h)	CV-Werte (%)	C <sub>max</sub>	CV-Werte (%)
5	I	2969	46,1	655	42,4
	II	3315	35,9	606	29,0
	III	3392	33,0	623	25,0
	IV	4010	35,1	756	30,0
10	V	2769	27,8	469	21,7

Den Daten der obigen Tabelle ist zu entnehmen, dass die erfindungsgemässen Zusammensetzungen eine hohe Bioverfügbarkeit (AUC-Werte und C<sub>max</sub>-Werte) aufweisen, die mit einer verhältnismässig niedrigen Schwankungsbreite (Variabilität) der Antwort der Probanden sowohl für die AUC-Werte als auch die C<sub>max</sub>-Werte gekoppelt ist.

Vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch unter Anwendung anderer Zusammensetzungen gemäss der obigen Beispiele 1 und 2, und insbesondere mit der Zusammensetzung von Beispiel 1 erhalten.

Die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemässen Zusammensetzungen bei oraler Verabreichung können auch in klinischen Versuchen gezeigt werden, die beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Die Probanden sind erwachsene Freiwillige, beispielsweise professionell erzogene Männer mit einem Alter von 30 bis 55 Jahren. Die Probandengruppen umfassen zweckmässigerweise 12 Männer.

Es werden die folgenden Einschlusskriterien/Ausschlusskriterien angewandt.

25 Einschlusskriterien: normales ECG, normaler Blutdruck und normale Herzgeschwindigkeit, Körpergewicht 50 bis 95 kg.

Ausschlusskriterien: klinisch signifikanter, zwischenzeitlich auftretender medizinischer Zustand, der die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus, die Ausscheidung oder die Sicherheit des Wirkstoffs stören kann, Symptome einer signifikanten klinischen Krankheit während der zweiwöchigen Vorversuchszeit, klinisch relevante abnormale Laborwerte oder im Elektrokardiogramm, Notwendigkeit einer begleitenden Medikation während des gesamten Verlaufs der Prüfung, Verabreichung irgendeines Wirkstoffs, von dem man weiss, dass er für ein grösseres Organsystem eine wohldefinierte potenzielle Toxizität aufweist, innerhalb der davorliegenden 3 Monate, Verabreichung irgendeines zu untersuchenden Wirkstoffs innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Prüfung, Krankheitsgeschichte einer Arzneimittelabhängigkeit oder Alkoholabhängigkeit, Verlust von 500 ml Blut oder mehr innerhalb der vergangenen 3 Monate, störende Reaktion oder Hypersensitivität auf den Wirkstoff, Krankheitsgeschichte einer eine therapeutische Behandlung mit einem Wirkstoff notwendig machenden Allergie, positive Reaktion auf Hep-B/HIV.

40 Vor und nach dem Versuch wird eine vollständige physikalische Untersuchung durchgeführt und ein ECG gemacht. Innerhalb einer Zeitdauer von einem Monat vor dem Versuch und nach dem Versuch werden die folgenden Parameter ermittelt.

Blut: Auszählung der roten Blutzellen, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytensedimentation, Auszählung der weissen Blutzellen, Schleim, Blättchenauszählung und Glucosegehalt nach einem Fasten.

45 Serum/Plasma: Gesamtprotein und Elektrophorese, Cholesterin, Triglyceride, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Fe<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, SGOT, SGPT, GT, Alkaliphosphatase, Gesamtbilirubin,  $\alpha$ -Amylase.

Harn: pH-Wert, Microalbumin, Glucose, Erythrozyten, Ketonkörper, Sediment.

Einen Monat vor Beginn des Versuchs wird auch der Creatininwert bestimmt.

50 Die Probanden erhalten die zu prüfenden Zusammensetzungen jeweils in willkürlicher Reihenfolge. Die Verabreichung der Zusammensetzungen erfolgt oral einmal in einer Gesamtdosis von 150 mg Cyclosporin, wie Ciclosporin, wobei man zwischen jeder Verabfolgung wenigstens 14 Tage vergehen lässt.

Die Verabreichung wird am Morgen nach einem Fasten von 10 Stunden durchgeführt, wobei lediglich ein Trinken von Wasser erlaubt ist. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung sind lediglich koffeinfreie Getränke erlaubt. Die Probanden dürfen innerhalb von 12 Stunden nach der Verabfolgung nicht rauchen. Die Probanden erhalten 4 Stunden nach der Verabreichung eine standardisierte Mahlzeit.

Die Entnahme von Blutproben (jeweils 2 ml) erfolgt 1 Stunde vor der Verabreichung und 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 und 32 Stunden nach der Verabreichung. Zur Bestimmung des Creatinins werden unmittelbar vor der Verabreichung sowie 12, 24 und 48 Stunden nach der Verabreichung Blutproben von jeweils 2 ml entnommen. Proben zur Bestimmung des Cyclosporins werden zu jedem Zeitpunkt in zwei mit EDTA beschichteten Polystyrolröhrchen (jeweils 1 ml) gesammelt und nach einer leichten Durchmischung bei -20°C tiefgefroren. Das Cyclosporin wird im Gesamtblut unter Anwendung eines Radioimmunversuchs (RIA) mit einem spezifischen und/oder unspezifischen MAB-Assay geprüft, wobei die Detektionsgrenze in beiden Fällen etwa 10 ng/ml beträgt.



Bei einem solchen Versuch wird die obige erfindungsgemässe Zusammensetzung I (die in einer Hartgelatine kapsel eingeschlossen ist) mit der folgenden Zusammensetzung X verglichen.

Zusammensetzung X\*) (Vergleichszusammensetzung des Standes der Technik)

Eine Einheitsdosierungsform (Weichgelatine kapsel) enthält folgende Bestandteile

Ciclosporin	50 mg
Labrafil	150 mg
Ethanol	50 mg
Maisöl	213 mg
Gesamtmenge	463 mg pro Dosierung

\*) = derzeitige Trinklösung Sandimmun oral

Bei einem in dieser Weise durchgeführten Versuch ergibt sich ein Bioverfügbarkeitswert von 149,0% ( $\pm 48\%$ ) für die Zusammensetzung I im Vergleich zur Zusammensetzung X (welcher der Bioverfügbarkeitswert 100% zugeordnet wird). Die AUC-Werte (0 bis 32 Stunden ng.h/ml) und die  $C_{max}$ -Werte (ng/ml) für die Zusammensetzung I betragen 2992 ( $\pm 627$ ) und 882 ( $\pm 18$ ) im Vergleich zu 2137 ( $\pm 606$ ) und 515 ( $\pm 180$ ) für die Zusammensetzung X.

Die Fig. III und IV der Zeichnung zeigen übereinander angeordnete graphische Darstellungen eines solchen Versuchs für die Konzentration von Ciclosporin im Gesamtblut für alle 12 Probanden nach einer einmaligen oralen Verabreichung der Zusammensetzung I (Fig. III) und der Zusammensetzung X (Fig. IV) jeweils in einer Menge, die eine Dosis an Ciclosporin von 150 mg ergibt, und zwar bestimmt nach einem spezifischen monoclonalen Radioimmunversuch (RIA). Die Blutkonzentration (in ng/ml) ist vertikal aufgetragen, während die Zeit (in h) horizontal aufgetragen ist.

Ein Vergleich der Fig. III und IV zeigt eindeutig die ausgeprägte Herabsetzung der Schwankungsbreite (Variabilität) der Antwort zwischen den Probanden hinsichtlich der ermittelten Parameter für die Bioverfügbarkeit nach Verabreichung der Zusammensetzung I im Vergleich zur Zusammensetzung X. Der ermittelte Koeffizient für die Schwankungsbreite (Variabilität)  $[(\text{Standardabweichung}/\text{Mittelwert}) \times 100]$  hinsichtlich der  $C_{max}$ -Werte macht bei der Zusammensetzung X 35% aus, während dieser Wert für die Zusammensetzung I im Vergleich dazu bei nur 20% liegt.

Ähnliche oder vergleichbare Ergebnisse lassen sich auch durch orale Verabreichung anderer erfindungsgemässer Zusammensetzungen, wie der in den Beispielen beschriebenen Zusammensetzungen, und insbesondere der Zusammensetzungen von Beispiel 1, erzielen.

Prüfung topischer Formen in vivo

Prüfung der allergischen Kontaktdermatitis am Meerschweinchen

Meerschweinchen (Hartley, männlich, 400 bis 500 g) werden durch Behandlung mit 50  $\mu$ l einer 0,5%igen Zubereitung von DNFB in Aceton/Olivenöl (4:1) sensitiviert, die auf markierte Flächen der rasierten linken und rechten Körperseite aufgebracht wird. Diese Reizung ruft eine allergische Entzündung hervor, was zu einer Rötung und einer zellularen Infiltration (Anschwellung) der Haut führt. Die zu prüfenden Zusammensetzungen, wie die Zusammensetzungen des obigen Beispiels 3 werden in einer Menge von 200 bis 250 mg mit einem Spatel auf die mit DNFB behandelte Hautfläche der rechten Körperseite aufgebracht. In ähnlicher Weise wird die Hautfläche der linken Körperseite mit Placebo als Kontrolle behandelt. Die Anwendung der zu prüfenden Zusammensetzung und des Placebos erfolgt fünfmal in Intervallen von 20 Minuten, 8 Stunden, 24 Stunden, 32 Stunden und 48 Stunden nach dem Zeitpunkt der Einleitung einer allergischen Entzündung. Vor jeder Behandlung wird die Dicke der Haut an der Stelle der Anwendung bestimmt und dann wiederum 8 Stunden nach der letzten Anwendung, indem man die Haut unter Bildung einer Falte anhebt und die Dicke dieser Falte misst. Ferner wird durch visuelle Bestimmung nach einer von 0 bis 4 reichenden Skala auch das Ausmass der Rötung oder Entzündung ermittelt. Die Wirksamkeit der zu prüfenden Präparation zur Verhinderung einer entzündlichen Antwort wird durch Vergleich mit den Ergebnissen bestimmt, die für die mit Placebo behandelten Hautflächen an den seitlichen Körperteilen erhalten worden sind.

Bei dieser Prüfmethode ergibt sich eine wesentliche Verringerung der Anschwellung der Haut im Vergleich zum Placebo nach der ersten Anwendung der zu prüfenden Zusammensetzung, wie einer Zusammensetzung gemäss dem Beispiel 3 und diese Verringerung der Dicke der Anschwellung der Haut hält bis zur Beendigung des Versuchs an.

Die beim obigen Versuch für die Zusammensetzung von Beispiel 3 erhaltenen Ergebnisse sind der folgenden tabellarischen Aufstellung zu entnehmen.

	Zeit nach Einleitung einer allergischen Entzündung (Stunden)	8	24	32	48	56
5	Prozentuale Hemmung der Anschwellung der Haut gegenüber dem Placebo als Kontrolle	56	68	76	75	73

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Cyclosporin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Öl-in-Wasser Mikroemulsionsvorkonzentrat oder eine Öl-in-Wasser Mikroemulsion darstellt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich zu dem als Wirkstoff dienenden Cyclosporin
  - (A) eine hydrophile Phase,
  - (B) eine lipophile Phase und
  - (C) ein oberflächenaktives Mittel
 enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie (A.a) einen pharmazeutisch annehmbaren C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl- oder Tetrahydrofurfuryldiether oder -teilether eines niedermolekularen Mono- oder Polyoxyalkandiol als hydrophile Komponente enthält.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie Transcutol oder Glycofurol als hydrophile Komponente enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie (A.b) 1,2-Propylenglykol als hydrophile Komponente enthält.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Fettsäuretriglycerid mittlerer Kettenlänge als lipophile Komponente enthält.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein polyoxyethylenglykolliertes natürliches oder hydriertes Pflanzenöl als oberflächenaktives Mittel enthält.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Öl-in-Wasser Mikroemulsionsvorkonzentrat ist.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie Wasser enthält und eine Öl-in-Wasser Mikroemulsion ist.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich zu den definierten lipophilen Komponenten, Ethanol als Komponente der hydrophilen Phase enthält.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Cyclosporin in einer Menge von 2 bis 30 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 3, 4, 6 bis 8, 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie Komponente (A.a) in einer Menge von 15 bis 85 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie Komponente (A.b) in einer Menge von 3 bis 45 Gewichtsprozent enthält.
14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie Komponente (B) in einer Menge von 2 bis 45 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie Komponente (C) in einer Menge von 20 bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 8 und 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie Komponente (C) in einer Menge von 40 bis 75 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie von 3 bis 35 Gewichtsprozent der Komponente (A.b), von 2 bis 35 Gewichtsprozent der Komponente (B) und von 45 bis 90 Gewichtsprozent der Komponente (C), jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten A.b + (B) + (C), enthält.
18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Cyclosporin in einer Menge von 2 bis 30 Gewichtsprozent, bezogen auf die Gesamtmenge von Cyclosporin + Komponente A.b + (B) + (C), enthält.
19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 10 bis 18 dadurch gekennzeichnet, dass sie in Einheitsdosierungsform vorliegt und von 5 bis 200 mg Cyclosporin pro Einheitsdosierung enthält.
20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass das als Wirkstoff vorhandene Cyclosporin Ciclosporin ist.

FIG. 1

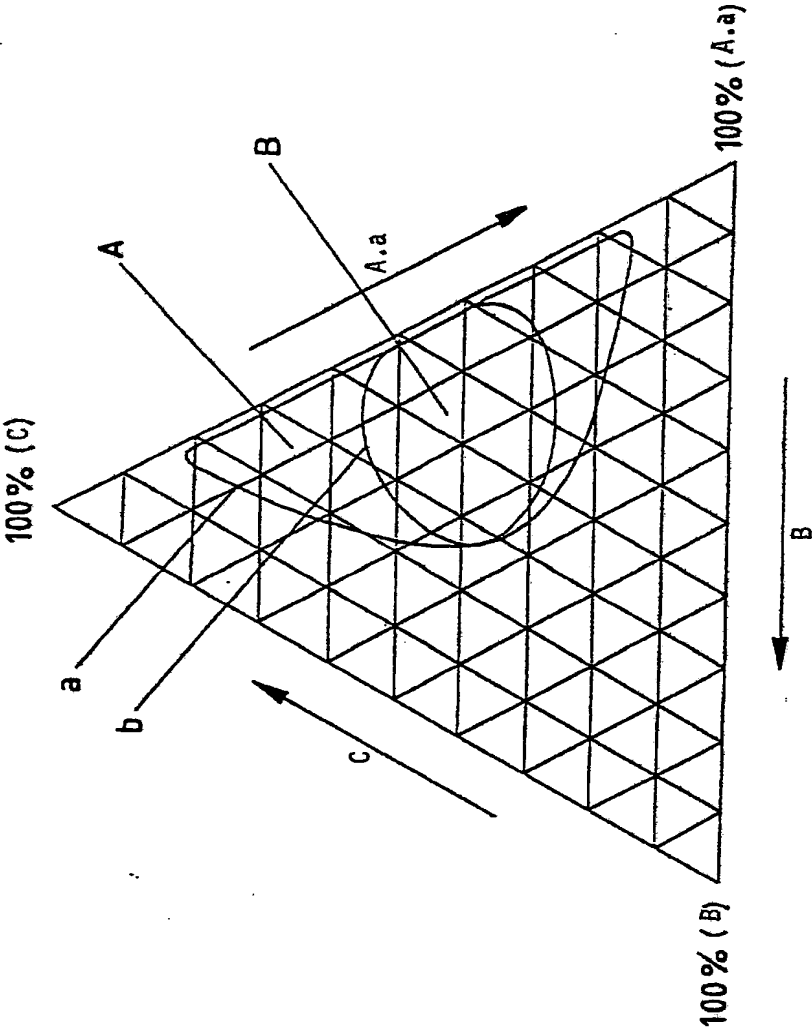
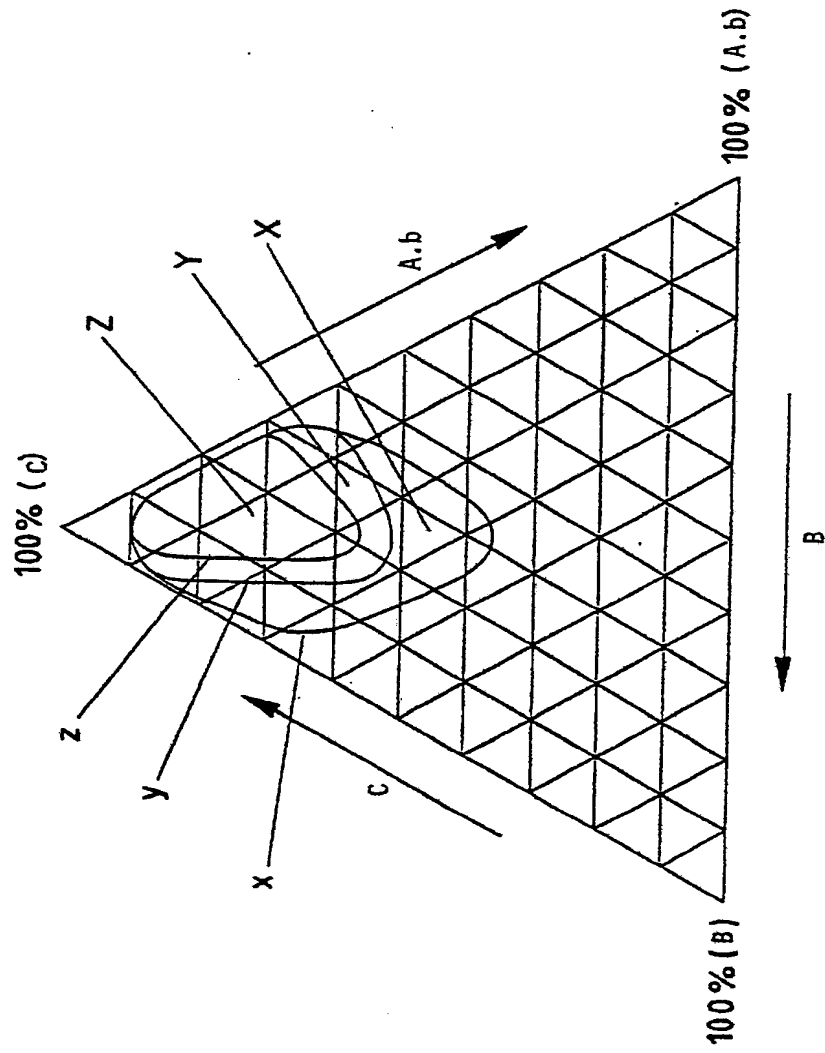


FIG. 2



CH 679 118 A5

FIG. 3

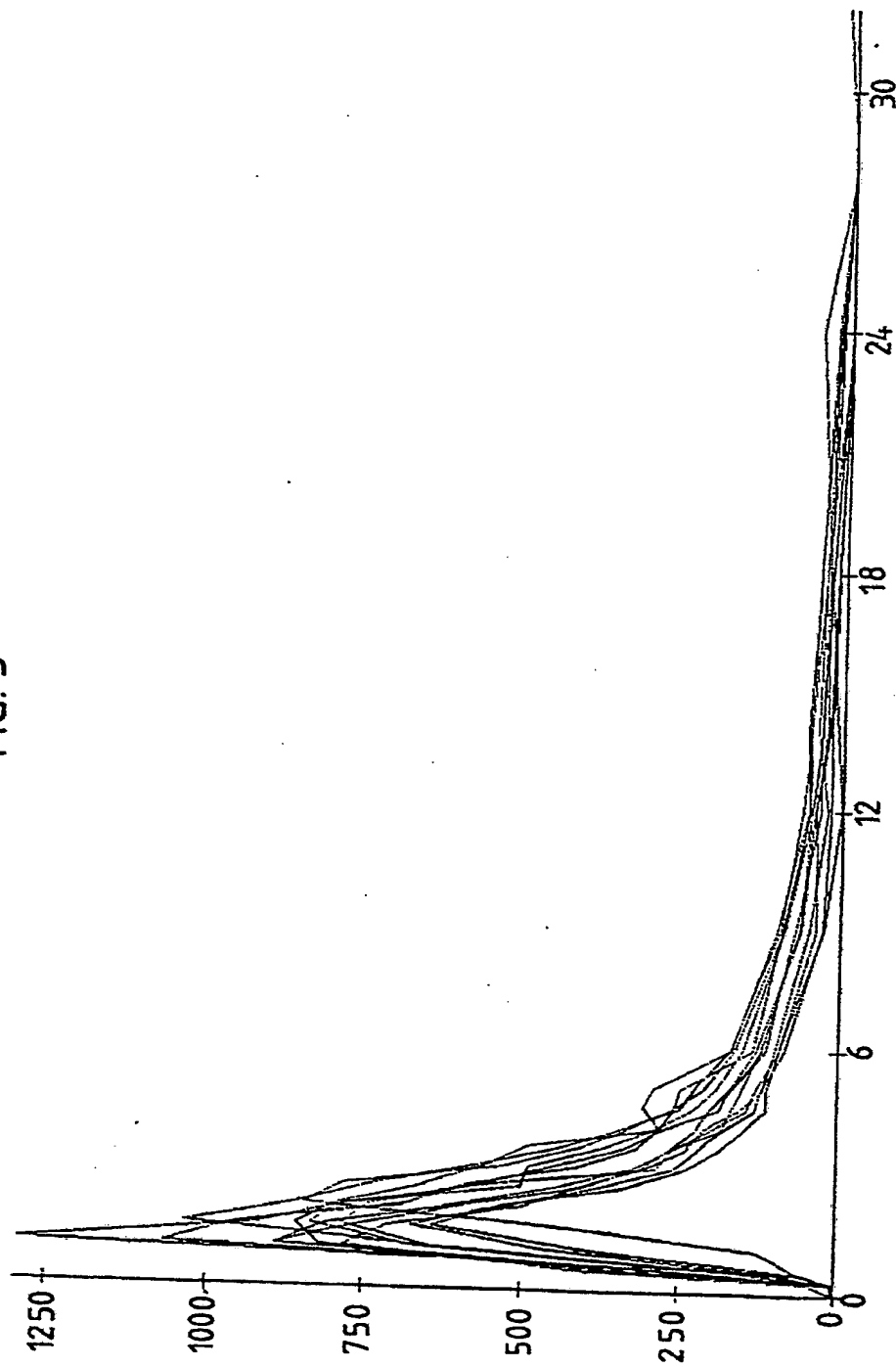


FIG. 4

